

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 2

**Contribution à l'étude du mécanisme d'action
des diurétiques puriques et mercuriels.**

**Variations de la composition du sang
sous l'influence de quelques diurétiques
(Théobromine, Neptal)**

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le

19

PAR

Angèle GUIS

PHARMACIEN-LAURÉAT
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES

JURY

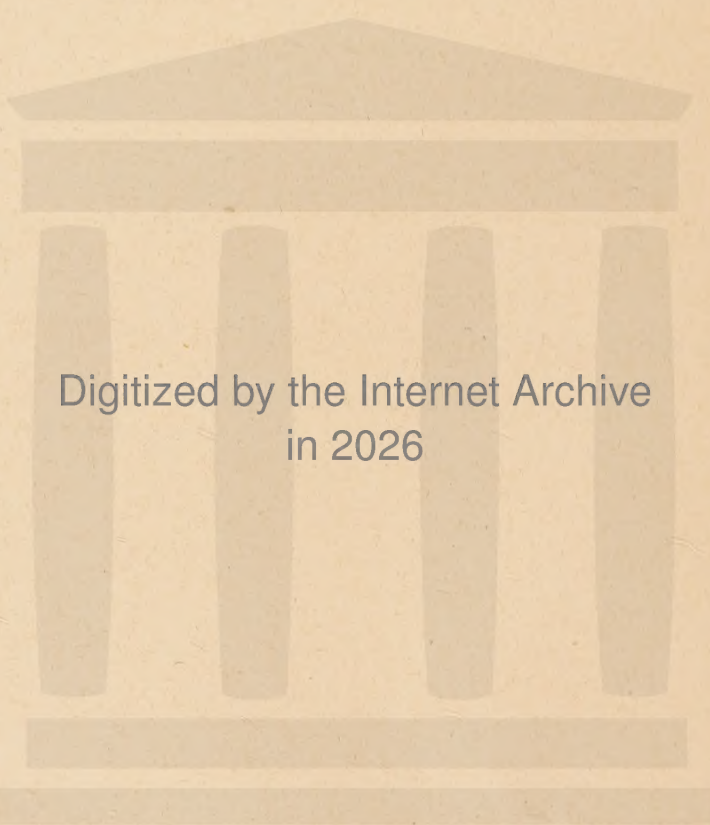
} MM. GORIS, *Président.*
FLEURY, *Agrégé.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX PRÈS LYON

1934

**Contribution à l'étude
du mécanisme d'action des diurétiques puriques et mercuriels.**

**Variations de la composition du sang
sous l'influence de quelques diurétiques (Théobromine, Neptal)**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 2

**Contribution à l'étude du mécanisme d'action
des diurétiques puriques et mercuriels.**

**Variations de la composition du sang
sous l'influence de quelques diurétiques
(Théobromine, Neptal)**

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le

19

PAR

Angèle GUI

PHARMACIEN-LAURÉAT
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES

JURY

MM. GORIS, *Président.*
FLEURY, *Agrégé.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX PRÈS LYON

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☿ I.

P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☿ I.

P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☿ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☿ I.....	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☿ I.....	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. ✱, ☿ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☿ I.....	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ☿ I.....	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☿ I.....	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☿ I.....	Physique.
DAMIENS, ✱, ☿ I.....	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☿ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☿ I.....	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☿ I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☿ I.....	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☿ I.....	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☿ I.

Professeurs honoraires : MM. DELÉPINE, O. ✱, ☿ I. et GUERBET, ✱, ☿ I.

BEHAL, *Membre de l'Institut*, G. O. ✱, ☿ I.

CHARGES DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☿ I....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☿ I.....	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☿ I.....	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☿ I.....	Minéralogie.
BACH, ☿ I.....	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☿ A.	MM. BACH, ☿ I.
PICON, ☿ I.	BEDEL, ☿ I.
MASCRÉ, ☿ I.	RÉGNIER, ☿ I.
FLEURY, ☿ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☿ I, <i>agrégé</i> , chargé des T. P. de 1 ^e année.	Chimie générale.
FLEURY, ☿ I. et RÉGNIER, ☿ I : <i>agrégés</i> ,	chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, ☿ I	Micrographie.
LEROUX, ☿ I	Physique.
DEVAL, ✱, ☿ I.....	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☿ I, PICON, ☿ I. et MASCRÉ, ☿ I. :	<i>agrégés</i> , chargés des travaux généraux de 4 ^e année.
<i>Bibliothécaire en Chef</i> : M. BERNARD, ☿ I.	



A MA MERE ET A MON PERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

MEMBRE DE L'INSTITUT

SECRÉTAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Témoignage de mon profond respect
et de ma reconnaissance pour l'ac-
cueil qu'il a bien voulu me réserver
dans son laboratoire.*

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR BLANCHETIERE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Pieux souvenir et profonde reconnaissance envers le Maître éminent pour ses conseils bienveillants et pour le précieux enseignement reçu auprès de lui.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX

*Qui a bien voulu accepter la prési-
dence de cette thèse, avec l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.*

A MADemoisELLE JEANNE LEVY

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE PHARMACOLOGIE A LA FACULTÉ

DE MÉDECINE DE PARIS

DIRECTEUR TECHNIQUE DE L'INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE

A laquelle je suis heureuse d'adresser mon affectueuse et profonde reconnaissance pour les conseils bienveillants et éclairés qu'elle n'a cessé de me prodiguer et pour le bel exemple d'esprit et de cœur qu'elle donne à ses élèves.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

En témoignage de ma reconnaissance.

Introduction

Tandis qu'autrefois on classait les diurétiques, en diurétiques directs qui agissent par stimulation de l'appareil excréteur, et en diurétiques indirects susceptibles d'améliorer la circulation au niveau du rein, des travaux plus récents ont montré que cette distinction devenue classique n'est plus justifiée. Malgré les difficultés rencontrées pour élucider complètement le mécanisme de l'action des diurétiques, et bien qu'à l'heure actuelle, il ne se dégage aucune notion nette des nombreux travaux concernant la pénétration des diurétiques dans l'organisme, leur circulation, les modifications de la composition du sang qu'ils entraînent, leur élimination et l'élimination des déchets de l'organisme, il semble indéniable aujourd'hui qu'un diurétique est susceptible d'agir à la fois par une action rénale et par une action extra-rénale.

Dans le but de contribuer à élucider le mécanisme d'action des diurétiques, nous avons examiné dans quelle mesure des diurétiques appartenant à des groupes différents, Théobromine et Neptal, auxquels furent successivement attribuées des actions prépondérantes rénale ou extra-rénale, sont susceptibles de modifier la composition du sang. Nous avons donc déterminé quelles étaient les variations que pouvaient subir, sous l'influence de la Théobromine et du Neptal, les éléments organiques du sang (protides, lipides, cholestérol, glucose,

urée, acide urique, créatinine, hémoglobine) et quelques éléments inorganiques (eau, chlore, phosphore, potassium, sodium, calcium). De plus, nous avons examiné quelles étaient les modifications qui se produisent dans les valeurs de la viscosité, du degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum, de la réserve alcaline du plasma, de la tension superficielle du sérum et de la vitesse de sédimentation des globules sanguins.

De très nombreux travaux ont été exécutés dans un but analogue, et des déterminations identiques ont déjà été faites par différents auteurs, mais l'ensemble des expériences effectuées ne permet pas de conclusions définitives, soit par leur contradiction, soit par leur nombre insuffisant, soit enfin parce que les protocoles expérimentaux ne sont pas décrits avec une précision suffisante. D'ailleurs, il nous paraît nécessaire d'ajouter que de telles expériences sont extrêmement difficiles à réaliser. Il s'agit, en effet, chez des animaux qui reçoivent les diurétiques, de prélever du sang dans des conditions telles que la saignée n'apporte aucune variation de la composition du sang. Cette difficulté nous est apparue dès le début de nos recherches, et pour la vaincre il nous a fallu opérer sur des animaux de poids suffisamment élevé ; c'est pourquoi nous avons uniquement eu recours au chien. Or, désirant effectuer les dosages d'un grand nombre de substances (protides, lipides, cholestérol, glucose, urée, créatinine, hémoglobine, eau, chlore, phosphore acido-soluble, potassium, sodium, calcium) et un certain nombre de déterminations physico-chimiques (viscosité, degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum, réserve alcaline, tension superficielle, vitesse de sédimentation), il ne nous a pas paru possible d'opérer tous ces dosages et mesures, même en utilisant des microméthodes, chez le

même animal. Aussi nous n'avons effectué que quelques déterminations chez chaque animal expérimenté ; mais, afin de pouvoir comparer les résultats entre eux, nous avons, chez tous les animaux, pratiqué systématiquement certains dosages (protides, lipides, viscosité, degré d'aptitude du sérum à l'hydratation, réserve alcaline). Ces différentes raisons nous ont obligé à répéter un certain nombre de fois la même expérience ; aussi, bien que primitivement nous ayons eu l'intention d'effectuer notre travail sur un plus grand nombre de diurétiques, nous avons dû nous limiter à l'étude de la Théobromine et du Neptal.

En ce qui concerne la Théobromine, nous l'avons administrée soit par voie buccale soit par voie intraveineuse ; dans ce dernier cas, nous l'avons dissoute soit dans le carbonate de sodium, soit dans le salicylate de sodium. Nous avons examiné, sur des animaux témoins, les modifications provoquées par des solutions de même dilution de carbonate et de salicylate de sodium. Comme on le verra au cours de ce travail, ces solutions sont susceptibles de provoquer des variations importantes de la composition du sang, variations dont nous avons tenu compte dans l'interprétation des résultats.

Notre travail a été divisé en cinq chapitres. Dans un premier chapitre, nous avons résumé très brièvement les travaux effectués par les différents auteurs pour démontrer l'action rénale ou extrarénale des diurétiques puriques et mercuriels. Dans un deuxième chapitre, nous avons succinctement décrit les techniques employées : techniques physiologiques utilisées soit pour déterminer le degré de diurèse provoqué par les doses de Théobromine ou de Neptal injecté, soit pour prélever le plus correctement possible le sang sur lequel les diverses déterminations chimiques et physico-

chimiques sont effectuées. Dans un troisième chapitre, nous avons examiné les modifications du sang qui peuvent se produire sous l'influence de la saignée. Dans les quatrième et cinquième chapitre, nous donnons les variations observées dans la composition du sang sous l'influence de la Théobromine et du Neptal et nous comparons ces résultats à ceux déjà exposés par les auteurs.

Avant d'aborder l'exposé de notre travail, nous tenons à exprimer notre gratitude à MM. les Professeurs agrégés FLEURY et RÉGNIER qui ont bien voulu participer au jury de cette thèse. Nous adressons l'expression de notre sincère reconnaissance à Monsieur ARNOUX, Chef des travaux à la Faculté de Pharmacie de Marseille, pour les encouragements et les précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de nos études.

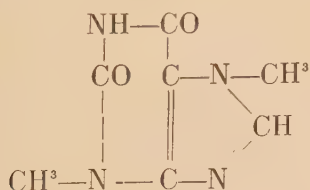
CHAPITRE PREMIER

Mécanisme d'action des diurétiques puriques et mercuriels

Avant d'exposer les résultats de nos expériences, nous avons cru devoir résumer les travaux qui ont été effectués par divers auteurs dans le but d'élucider le mécanisme d'action des dérivés puriques et mercuriels. Nous avons surtout insisté sur les expériences tendant à prouver l'action extra-rénale de ces substances, notamment sur celles qui concernent les variations qui peuvent se produire dans la composition du sang et dans l'état physico-chimique des protides du sérum.

I. — DIURÉTIQUES PURIQUES

Parmi les dérivés puriques employés comme diurétiques, le plus important et le plus utilisé est la Théobromine qui est la diméthyl.3.7.xanthine :



A côté de la Théobromine, notons la Théocine (théobromine synthétique), la Diurétine (salicylate de sodium et de théobromine), la Caféine, la Théophylline, l'Allylthéophylline, l'Euphylline (théophylline-éthylène-diamine), etc..., qui semblent provoquer une action diurétique suivant un mécanisme analogue (1).

On a primitivement attribué le pouvoir diurétique de la Théobromine, d'une part à son action spécifique sur l'épithélium rénal (VON SCHROEDER [b], GOTTLIEB et MAGNUS, BARCROFT et STRAUB, GREMELS [c], WOHEMBERG, BUCHLER), action qui augmenterait le pouvoir excréteur du rein, d'autre part à son action vasodilatatrice rénale ; des expériences effectuées par PHILLIPS et BRADFORD, confirmées par LOEWI, FLETCHER et HENDERSON, semblaient mettre en évidence d'une façon formelle la vasodilatation rénale ; elles sont cependant infirmées par VON SCHROEDER [a] [b], par GOTTLIEB et MAGNUS, BRINGS et MOLITOR, MIWA et TAMURA, HARTWICH, CUSHNY, soit parce que ces auteurs n'observent pas régulièrement une augmentation du volume du rein après action des diurétiques xanthiques, soit parce que leurs expériences, d'accord d'ailleurs avec celles de DREYER et VERNEY et de GREMELS ([a], [b]), ne permettent pas d'établir entre les deux phénomènes, vasodilatation rénale et diurèse, une relation de cause à effet.

Pour certains auteurs (BARCROFT, GREMELS [c]) partisans surtout de l'action spécifique des puriques sur la cellule rénale, la diurèse serait obligatoirement accompagnée d'une consommation d'oxygène ; ces auteurs sont infirmés par

(1) Le pouvoir diurétique des purines est contesté chez le Chien, d'une part pour la Caféine (VON SHROEDER [a]), d'autre part pour la Diurétine (WALLACE et PELLINI).

MIWA et TAMURA, HAYMAN et SCHMIDT. Pour d'autres chercheurs, la diurèse serait essentiellement due à une augmentation de la perméabilité glomérulaire (HERMANN, SCHWAB, STONE et MARR, CUSHNY, BRUHL).

Plus récemment, il a été reconnu que des facteurs extra-rénaux étaient susceptibles d'agir sur la diurèse provoquée par les puriques. D'autre part, les puriques sont susceptibles d'augmenter la perméabilité générale des tissus (FROLICH et ZAK, BRUHL), phénomène qui aurait, d'après ASHER, la conséquence d'augmenter la teneur du sang en chlore et en cations. H. L. SCHMITZ [a], dans son excellente revue générale sur le mécanisme d'action des diurétiques, critique d'ailleurs cette hypothèse de ASHER qui ne peut être confirmée par les expériences de NAKAO et de RAULSTON. Certains auteurs, notamment ELLINGER, SZELOECZEY, ont admis que le facteur le plus important de la diurèse était la diminution de l'affinité des colloïdes du sang pour l'eau ; la conséquence d'un tel changement d'état serait une diminution de la viscosité signalée par NEUCHLOSS et une augmentation de la vitesse d'ultrafiltration des solutions de protides additionnées de puriques (VEIL et SPIRO, ELLINGER, HEYMANN et KLEIN). Mais, d'une part, ces expériences ne purent être répétées par FALUDI, d'autre part elles sont infirmées par MEYER [b] qui a constaté récemment que l'Euphylline est susceptible d'augmenter l'affinité des protides pour l'eau ; enfin, ces expériences sont critiquées par OEHME, par SEREBRINSKI et VOLLMER qui mettent en doute un changement des colloïdes du sang pendant la diurèse due à des puriques, et par HEYMANN qui n'admet pas que des mesures de viscosité du sérum soient suffisantes pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Un certain nombre d'auteurs ont noté une augmentation de la teneur du sang en protides sous l'influence des diuré-

tiques puriques, notamment NONNENBRUCH [a], YAMAGUSHI et BAUER et ASHNER qui utilisent la Théocine, la Théophylline, l'Euphylline à doses thérapeutiques et prélèvent immédiatement le sang. Par contre, SCHULTZ ne pense pas qu'il y ait une relation entre la diurèse et la concentration du sang en protides. D'autre part, suivant certains auteurs (GRUNWALD critiqué par GAISBOCH, NEUCHLOSS), l'hydrémie est augmentée, d'où il s'ensuit une diminution de la viscosité. SPIRO signale une concentration du sang pendant la polyurie provoquée sur le lapin par la Théocine.

Enfin, CURTIS, dans un grand nombre d'expériences, admet qu'il y a sous l'influence des diurétiques une augmentation du taux du chlorure de sodium du sang ; ces résultats sont confirmés par GRUNWALD, infirmés par HANSEN, FOSDICK et DRAGSTEDT qui ne trouvent pas de variation du chlorure de sodium et par KIMURA qui signale une diminution du chlorure de sodium après Théophylline. D'après YAMAGUSHI, la teneur du sérum en chlorure de sodium est inversement proportionnelle à la concentration du sang ; cet auteur émet l'hypothèse que la teneur du sang en chlorure de sodium serait en rapport avec l'entrée et la sortie des liquides tissulaires à travers les capillaires et aussi avec l'absorption et l'élimination de l'eau par les éléments figurés du sang et des tissus. Par contre, PREOBACHENSKY pense que les variations du taux des chlorures du sang, sous l'influence des puriques, ne se produisent pas normalement sur un type unique, mais sont dépendantes du métabolisme de l'eau, métabolisme qui peut varier suivant les conditions expérimentales.

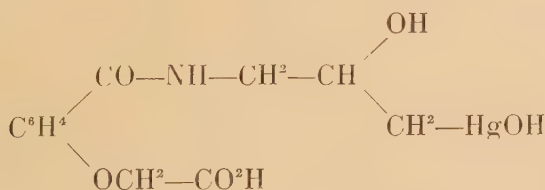
Dans un autre ordre d'idées, LAUFBERGER a établi que sous l'influence des diurétiques puriques il y a une augmentation régulière, d'une part de la calcémie, d'autre part de la créatinémie et de la créatininémie ; il ne constate pas une aug-

mentation parallèle du taux de l'azote résiduel et de l'acide urique. Enfin, SENGH signale que l'administration des puriques détermine de l'hyperglycémie.

Il semble ressortir de ces différents travaux que sous l'influence des puriques il y aurait diminution de l'affinité des colloïdes du sang pour l'eau, bien que cette hypothèse soit mise en doute par quelques auteurs. De plus, la teneur du sang en eau et en protides est augmentée. Quant au chlorure de sodium, son métabolisme semble être dépendant du métabolisme de l'eau.

II. — DÉRIVÉS MERCURIELS

Les propriétés diurétiques du calomel et du cyanure de mercure sont connues depuis très longtemps, mais c'est surtout aux combinaisons organiques mercurielles préparées par voie synthétique qu'il faut reconnaître des propriétés diurétiques intenses. Parmi ces substances, notons le Novasurol, le Salyrgan surtout employés en Allemagne et le Neptal (Hydroxymercuripropanolamide de l'acide ortho-acétyl-oxybenzoïque :



Tous ces composés sont susceptibles, lors de leur élimination, d'exciter légèrement le parenchyme rénal et d'augmenter la sécrétion urinaire. Mais certains auteurs attribuent plus volontiers la diurèse provoquée par les mercuriels à

un mode indirect, notamment au passage de l'eau des tissus vers le sang. Enfin, MOLITOR et PICK [a] admettent que la diurèse due aux mercuriels s'effectue par l'intermédiaire d'un centre hypothalamique qui régularise les échanges d'eau.

Les expériences de GREMELS [b] perfusant une préparation cœur-poumon-rein de Starling, celles de SCHMIDT utilisant le rein isolé de grenouille, celles de GOVAERTS qui place les reins d'un animal dans la circulation d'un deuxième chien, celles de KAYSER sur le rein isolé de lapin, montrent irréfutablement l'action directe des diurétiques mercuriels sur le rein.

A côté de ces expériences, un très grand nombre de travaux ont été effectués dans le but de préciser l'action extrarénale des mercuriels. Ce sont ces travaux que nous allons brièvement résumer ci-dessous.

La teneur du plasma en protides a été déterminée par de nombreux auteurs. Cette détermination a donné lieu à des résultats contradictoires. Tandis que primitivement SAXL et HEILIG [a] constatent une diminution des protides du sang consécutive à l'injection de Novasurol chez l'animal normal ou après traitement aux sels d'urane, ils ne sont plus aussi affirmatifs quelques années plus tard [c]. CRAWFORD et MAC INTOSH signalent des résultats analogues ainsi que BOHN [a] [b] qui utilise des animaux néphrectomisés. Par contre, MÜHLING, NONNENBRUCH [a], YOSHIMATSU, DURON, observent une augmentation du taux des protides, tandis que BLEYER et KEITH et M. WHELAN n'observent aucune variation constante nette. D'autre part, MEYER [a] signale une baisse générale de la pression osmotique des colloïdes du sang, et BLEYER constate qu'il y a une diminution de l'aptitude à l'hydratation de ces colloïdes.

Quant au métabolisme de l'eau, il fut également étudié

à l'aide de différentes méthodes par de nombreux auteurs qui trouvent, pour la plupart, une perturbation importante de ce métabolisme. D'une façon générale, il est admis que les mercuriels modifient la condition d'hydratation des tissus. PICK et MOLITOR [b] ont montré qu'une grenouille augmente de poids plus rapidement dans l'eau et diminue de poids plus rapidement par dessiccation, lorsqu'elle a reçu du Novasurol. Dans le même ordre d'idées, BOUYOUCOS [b] a montré récemment que le Neptal ajouté à une solution de Ringer diminue l'imbibition d'un gastrocnémien de grenouille qui y est plongé. Pour DURON, le Neptal diminue l'hydrophilie des tissus. SCHMITZ admet que pour éviter la déshydratation des colloïdes du plasma il y a un passage de l'eau des tissus dans le sang. L'hyperhydrémie provoquée par le Novasurol, signalée par ELLINGER et par HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL, n'est constatée, ni par SAXL et HEILIG [a], ni par TAKAHASHI ; au contraire, NONNENBRUCH [a], RAAB, CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE, MARX et STORCH DE GRAZIA, BOUYOUCOS [a], signalent une diminution de l'hydrémie au début de la diurèse, tandis que pour SAXL et HEILIG [c], MUHLING, BOHN [b], YAMAGUSHI, elle a lieu plus tardivement.

En ce qui concerne la chlorémie, les résultats sont contradictoires: tandis que SAXL et HEILIG [c] signalent une augmentation du taux du chlore sanguin suivie d'une diminution, CRAWFORD et MAC INTOSH, CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE constatent un très léger abaissement, et HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL trouvent une diminution plus nette. Enfin, NONNENBRUCH [a], MÖLLER, KEITH et WHELAN, n'observent pas de changements appréciables de la chlorémie. Pour KAYSER, la chlorémie dépend à la fois de l'élimination du chlore par l'urine et de la mobilisation du chlore des tissus, de sorte que si l'action du Neptal est précoce et intense, la chlorémie

s'abaisse, tandis qu'elle s'élève lorsque la diurèse est longue à s'établir. Tout récemment, BOUYOUCOS [a] arrive aux mêmes conclusions.

Quant à la teneur du sang en calcium, certains auteurs pensent que la variation de cet élément est insignifiante (KEITH et WHELAN, MELVILLE et STEHLE), mais NOGUCHI signale une augmentation importante du taux du potassium qui s'accompagne d'une hypocalcémie.

Les variations du taux des substances azotées ont donné lieu à un certain nombre de recherches dont les résultats sont contradictoires : d'après PUJOL, l'urémie est diminuée ; d'après CRAWFORD et MAC INTOSH, HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL, elle ne subit pas de variations ; enfin, LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROMM d'une part, CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE d'autre part, observent une légère augmentation du taux de l'urée dans le sang. Signalons aussi que CHABANIER et ses collaborateurs constatent une légère diminution de l'acide urique du sérum, et que DURON observe de l'hypocholestérolémie.

Malgré ces résultats souvent contradictoires, le Neptal paraît susceptible d'amener des variations importantes dans la composition du sang : il provoque à la fois une désimbibition des colloïdes des tissus et des colloïdes du plasma ; la première étant souvent plus importante que la seconde, il en résulte une augmentation de l'hydrémie. Le taux des protides ne semble pas varier. Quant à la chlorémie, elle semblerait étroitement liée à la durée et à l'intensité de la diurèse. La calcémie semble diminuée et le taux du potassium est augmenté.

CHAPITRE II

Techniques physiologiques, chimiques et physico-chimiques

Toutes les expériences que nous avons effectuées dans le but d'étudier les modifications de la composition du sang sous l'influence de divers diurétiques ont été réalisées chez le chien, bien qu'au début de notre travail notre intention ait été d'utiliser d'autres espèces animales. La raison de cette restriction tient à ce que, dès le début de nos recherches, nous nous sommes aperçu qu'une saignée, même de faible importance (60 cm³ de sang), chez un chien de petite taille (8 à 9 kg.), modifie considérablement la composition du sang, alors que sur des chiens de poids élevé (25 à 30 kg.), des saignées de 130 à 140 cm³ de sang n'apportent pas de modifications sensibles de la composition du sang. Le travail que nous désirions réaliser nécessitant sur le même animal des prélèvements totaux d'au moins 100 à 150 cm³ de sang, prélèvements effectués en 2 ou 3 fois dans l'intervalle de 1/2 heure à 5 heures, il nous a paru indispensable, dans la plupart des cas, d'utiliser des chiens de poids dépassant 20 kg.

Pour effectuer des comparaisons entre la composition primitive du sang et sa composition après administration des diurétiques, nous avons prélevé le sang avant et après que le diurétique ait été administré, soit en une seule dose, par la voie intramusculaire ou intraveineuse, soit par doses fractionnées répétées à différents intervalles, par la voie buccale.

Nos essais effectués en vue de l'étude des modifications de la composition du sang sous l'influence des diurétiques ont été précédés, pour chaque diurétique, d'expériences de diurèse destinées à vérifier l'effet diurétique du produit étudié aux doses que nous fixions en vue de nos recherches.

Nous allons brièvement exposer, d'une part, les techniques physiologiques utilisées pour les expériences de diurèse et pour le prélèvement correct des échantillons de sang destinés aux déterminations des variations de la composition du sang, d'autre part les techniques chimiques et physico-chimiques employées dans ces déterminations.

A. — TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES

I) Expériences de diurèse.

Ces expériences consistent à comparer avant et après injection du diurétique l'intensité de l'élimination de l'urine par le rein.

La technique employée pour apprécier l'augmentation de la diurèse produite par l'injection de Théobromine et de Neptal est la suivante : le chien attaché sur le dos est endormi par injection, dans la saphène externe dénudée, d'une solution de chloralose à 1 % à la dose de 0 gr. 12 de chloralose par kg. On fait une incision au bistouri suivant la

ligne médiane dans la partie inférieure de l'abdomen, on incise les plans musculaires, on écarte le péritoine et l'on atteint la vessie. On fait alors subir à la vessie un mouvement de rotation de façon à mettre à nu sa face dorsale, on isole les uretères ; après incision, une fine sonde urétérale en gomme est introduite dans l'un d'eux, au-dessus d'une ligature qui isole la vessie ; la sonde est enfoncée jusqu'à ce que son extrémité s'engage dans le bassin. La diurèse, d'abord troublée par le choc opératoire, se rétablit normalement au bout d'un certain temps. On dispose deux tambours de Marey dont le récepteur est muni d'une palette sur laquelle tombent les gouttes s'écoulant de la sonde ; chaque goutte s'inscrit par un trait horizontal sur le graphique où le temps s'inscrit en secondes. Après inscription pendant quelques minutes de la diurèse normale, le diurétique étudié est injecté par voie intramusculaire ou intraveineuse à doses convenables, et l'inscription est continuée pendant un certain temps.

II) Précautions concernant les animaux en expérience.

Lorsque les animaux ne devaient être expérimentés que pendant quelques heures, les essais étaient effectués sur des animaux à jeun depuis 12 heures, sans tenir compte de l'alimentation reçue antérieurement. Dans ce cas, il était prélevé chez les animaux une quantité de sang variable suivant le poids, puis le diurétique était injecté, soit par voie intramusculaire, soit par voie intraveineuse ; le sang était à nouveau prélevé chez ces animaux, soit immédiatement, soit de 15 minutes à 5 heures après l'injection.

Par contre, chaque fois qu'il s'agissait d'animaux sur lesquels nous devons expérimenter pendant plusieurs jours,

nous avons pris soin de ne commencer l'expérience qu'après avoir laissé ces animaux pendant un certain temps, au minimum 8 jours, à un régime suffisant et constant ; l'expérience était poursuivie pendant le temps nécessaire, et l'alimentation de l'animal était maintenue constante. Les prises de sang effectuées dans le but de suivre les variations de composition du sang sous l'influence des divers diurétiques étaient toutes faites dans les mêmes conditions, l'animal étant maintenu à jeun depuis 12 heures.

III) Diurétiques utilisés. Mode d'administration.

Les difficultés que nous avons rencontrées dès le début de nos essais pour pouvoir effectuer correctement les comparaisons entre les teneurs du sang en ses divers éléments organiques ou inorganiques, nous ont obligé à restreindre considérablement le nombre des substances examinées, à seule fin de pouvoir répéter suffisamment le nombre d'expériences et d'apporter ainsi des résultats plus décisifs.

Nous nous sommes donc limités à examiner successivement les variations de la composition du sang sous l'influence de deux diurétiques : un diurétique purique, la Théobromine, un mercuriel, le Neptal.

1) THÉOBROMINE. La Théobromine a été administrée soit par la voie buccale, soit par la voie intraveineuse.

a) *Voie buccale.* La Théobromine a été administrée par la voie buccale pendant quelques jours aux doses de 0 gr. 20 à 1 gr. par jour ingérées en nature en même temps que la viande.

b) *Voie intraveineuse.* La Théobromine a été dissoute tout d'abord dans du carbonate de sodium à raison de 1 gr. de

Théobromine dans 250 cm³ d'une solution de carbonate de sodium à 6 %. Cette solution a été injectée à la dose de 0 gr. 01 de Théobromine, c'est-à-dire 2 cm³ 5 de la solution précédente par kilog. Parallèlement à ces essais, nous avons injecté à d'autres chiens des solutions de carbonate de sodium à 6 % à raison de 2 cm³ 5 par kilog. Nous avons pu observer, comme nous le décrirons dans le chapitre IV, que ces doses de carbonate sont susceptibles de modifier considérablement la composition du sang. Abandonnant alors ces expériences, nous avons injecté à l'animal la Théobromine en solution dans le salicylate de sodium : la Théobromine est dissoute à chaud dans le salicylate de sodium à raison de 1 gr. de Théobromine dans 250 cm³ d'une solution de salicylate de sodium à 2 %. Nous avons constaté, dans des expériences de contrôle, que de telles doses de salicylate de sodium modifiaient beaucoup moins la composition du sang que les injections de carbonate de sodium ; dans l'étude de l'influence sur la composition du sang de l'injection de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium, nous avons tenu compte des modifications observées dans les expériences où le salicylate est injecté seul à l'animal.

2) NEPTAL (1). Le Neptal a été administré soit par la voie intraveineuse, soit par la voie intramusculaire.

a) *Voie intraveineuse.* Nous avons d'abord essayé d'injecter par voie intraveineuse de fortes doses de Neptal (0 cm³ 11 à 0 cm³ 40 de soluté de Neptal par kg.), qui se sont montrées toxiques et ont entraîné la mort assez rapide de l'animal.

(1) Nous avons toujours utilisé les ampoules de soluté de Neptal Rhône-Poulenc : 1 cm³ de ce soluté contient 0 gr. 092 d'hydroxy-mercuripropylamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque dissous à l'aide de 0 gr. 060 de chlorure d'ammonium pur.

Nous avons continué nos expériences en administrant des doses plus faibles ($0\text{ cm}^3\text{ 05}$ à $0\text{ cm}^3\text{ 10}$ de soluté de Neptal par kg.), doses que les animaux supportent facilement.

b) *Voie intramusculaire.* Par la voie intramusculaire, nous avons injecté au début de nos expériences le soluté de Neptal à la dose de $0\text{ cm}^3\text{ 10}$ par kg. ; des doses plus faibles nous ayant donné des résultats de même ordre, nous avons injecté par la suite $0\text{ cm}^3\text{ 07}$ du soluté par kilogramme.

IV) Prise de sang.

Le sang utilisé dans nos essais est du sang artériel provenant de l'artère fémorale dénudée, dans laquelle est introduite une canule de verre munie d'un tube de caoutchouc. Le sang sur lequel les analyses sont effectuées s'écoule directement dans le tube à centrifuger.

Les déterminations chimiques et physico-chimiques réalisées au cours de notre étude ont porté, soit sur du sang total fluoré contenant 2 p. 1000 de fluorure de sodium, soit sur du plasma fluoré ou oxalaté soit sur du sérum.

En ce qui concerne le plasma, il a été, après agitation avec le fluorure de sodium ou l'oxalate de potassium, immédiatement centrifugé 10 minutes à 4800 tours par minute ; le plasma décanté dans un nouveau tube à centrifuger est à nouveau centrifugé avec la même vitesse.

Pour obtenir le sérum, le sang recueilli dans les tubes à centrifuger est conservé 1 heure à la glacière puis centrifugé à 4800 tours ; le sérum décanté est immédiatement centrifugé une deuxième fois. Un certain nombre de dosages (phosphore, créatinine, acide urique) ont été effectués immédiatement, les échantillons de sérum destinés aux autres déterminations étant conservés à la glacière.

B. — TECHNIQUES CHIMIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES

Sur les échantillons de sang ainsi prélevés, nous avons fait un certain nombre de déterminations chimiques et physico-chimiques ; nous avons notamment déterminé les variations de la teneur du sang en quelques éléments organiques et inorganiques, après l'administration des diurétiques cités. Le nombre de déterminations que nous avons effectuées a été limité, dans chaque expérience, par la quantité de sang qu'il était possible de prélever. quantité d'ailleurs variable suivant les cas, comme il a été dit ci-dessus. Il nous a été le plus souvent impossible de réaliser sur un même chien la totalité des déterminations dont nous donnons ci-dessous l'exposé, mais, afin de comparer entre eux les résultats différents et de pouvoir tirer des conclusions valables, certaines déterminations furent systématiquement effectuées dans toutes les expériences.

De plus, nous tenons à signaler que la majorité des techniques utilisées ont été des microtechniques et que les essais ont été le plus souvent effectués sur deux échantillons.

I) Techniques chimiques.

Nous avons déterminé successivement la teneur du sang, plasma ou sérum, en éléments organiques, protides, lipides, cholestérol, glucose, urée, acide urique, créatinine, hémoglobine, et en éléments inorganiques, eau, chlore, phosphore minéral acido-soluble, potassium, sodium, calcium.

Pour certaines déterminations, nous avons vérifié, dans des expériences de contrôle, que les modifications observées

dans la composition du sang n'étaient pas dues uniquement à la présence des faibles quantités de diurétiques contenues dans l'échantillon de sang analysé. Nous décrirons ces expériences de contrôle au moment où nous exposerons les déterminations effectuées dans l'étude de l'influence de chacun des diurétiques sur la composition du sang.

1) ÉLÉMENTS ORGANIQUES.

a) *Détermination de la teneur du sérum en protides.* Le dosage des protides totaux a été effectué sur le sérum par précipitation, soit par l'alcool, soit par l'acétone ; la première méthode offre l'avantage de pouvoir effectuer sur le même échantillon le dosage des lipides ; elle fournit des résultats sensiblement inférieurs à ceux obtenus par la méthode à l'acétone.

La technique utilisée est la suivante : on fait couler goutte à goutte en agitant 60 cm³ d'alcool à 95° dans 5 cm³ de sérum contenus dans un bécher ; les protides précipités sont ensuite quantitativement entraînés sur deux filtres équilibrés, ces filtres sont épuisés avec l'alcool de précipitation et l'alcool de lavage dans un appareil de Kumagawa dans lequel on maintient l'ébullition pendant 2 heures 1/2. A la fin de l'opération, les filtres retirés de la cartouche sont séchés dans l'étuve à 100° et pesés. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

b) *Détermination des lipides du sérum.* Dans l'opération précédente, les lipides sont dissous par l'alcool d'épuisement à chaud des protides ; ces alcools d'épuisement et les alcools de lavage de l'appareil de Kumagawa sont réunis et distillés au bain-marie ; après refroidissement, le résidu est épuisé soigneusement par de l'éther anhydre, les différentes por-

tions étherées sont filtrées dans un cristalliseur taré et évaporées lentement jusqu'à poids constant.

L'éther anhydre utilisé est préparé de la façon suivante : après avoir agité de l'éther sulfurique avec le cinquième de son volume d'acide sulfurique au demi, l'éther est mis en contact pendant une huitaine de jours avec du chlorure de calcium fondu ; il est ensuite filtré et mis en contact avec des lamelles ou des fils de sodium.

Le taux des lipides est exprimé en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

c) *Dosage du cholestérol total du sérum.* Ce dosage a été effectué sur 2 cm³ de sérum en appliquant la réaction de Liebermann (coloration verte par action de l'anhydride acétique et de l'acide sulfurique sur le cholestérol) et en suivant la technique de GRIGAUT (1) : le sérum est agité avec de l'alcool sodé qui saponifie la fraction du cholestérol étherifié ; l'épuisement à l'éther permet alors d'enlever le cholestérol total ; après évaporation de l'éther, le résidu est repris par le chloroforme, la solution chloroformique est traitée par l'anhydride acétique et l'acide sulfurique, et l'on compare la teinte obtenue après une demi-heure avec celle que donne dans des conditions identiques une solution étalon de cholestérol dans le chloroforme.

Nous avons employé pour la détermination colorimétrique le colorimètre de Pellin. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

d) *Détermination du glucose du plasma.* Cette détermination a été faite sur du plasma fluoré, moins de 24 heures après le prélèvement de sang. Nous avons employé pour ce dosage

(1) Consulter également les Fiches Techniques de Chimie biologique de Fleury.

la méthode de BAUDOUIN et LEWIN, modifiée par FLEURY et MARQUE (1) ; cette méthode consiste à oxyder le sucre provenant du plasma déféqué au nitrate de mercure par une solution alcaline d'iodomercurate ; le mercure provenant de la réduction de ce réactif par le sucre est dissous par contact avec un excès d'iode titrée, l'excès étant dosé à l'hyposulfite N/100 : 2 cm³ de plasma additionnés de 8 cm³ d'eau sont déféqués avec agitation soigneuse par 2 cm³ de réactif nitro-mercuriel et 2 cm³ de soude N ; ce mélange est complété à 60 avec 46 cm³ d'eau, le liquide est filtré sur un filtre en cellulose pure. Le dosage du sucre se fait sur 15 cm³ de filtrat pour une glycémie normale chez l'homme ; le sang du chien s'étant montré plus pauvre en sucre que le sang d'homme, nous avons toujours employé 25 à 30 cm³ de ce filtrat ; cette quantité de filtrat est prélevée dans un erlenmeyer en Pyrex ; après addition de 1 cm³ du réactif iodomercurel et de 1 cm³ de soude N, on plonge pendant 3 minutes dans un bain-marie bouillant à gros bouillons. Le mercure libéré est dissous par l'iode que donne, en présence de l'iodure contenu dans le liquide, une solution d'iodate N/20 dont on ajoute 2 cm³. L'excès d'iode est dosé par une liqueur d'hyposulfite N/100. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

e) *Dosage de l'urée du sérum.* L'urée a été dosée dans le sérum sous forme de dixanthylurée déterminée par la méthode pondérale. Une microbalance nous a permis de peser quelques milligrammes de dixanthylurée au 1/100 de mg. près. Pour le sérum d'homme, 2 cm³ de sérum suffisent pour

(1) Consulter également les Fiches Techniques de Chimie biologique de Fleury.

trois essais; pour le sérum de chien plus pauvre en urée, nous partons de 4 cm³ ; les 4 cm³ de sérum sont déféqués dans une fiole de 10 par 4 cm³ de réactif de TANRET-POLONOWSKI (1) ; on complète à 10 avec de l'eau bidistillée ; dans de petits tubes cylindriques à centrifuger tarés, on prélève 2 cm³ de filtrat, 2 cm³ d'acide acétique, 0 cm³ 4 de solution récente de xanthidrol à 5 % dans l'alcool méthylique ; le contenu du tube est agité avec un agitateur fin jusqu'à début de précipitation qu'on laisse se poursuivre pendant 1 heure de repos. Les tubes sont centrifugés 10 minutes à grande vitesse (5000 tours à la minute), le liquide est décanté en s'aidant d'une trompe, et le précipité est mis en suspension dans quelques cm³ d'une solution saturée de dixanthylurée dans l'alcool ; on centrifuge et l'on répète trois fois le même lavage. Après la dernière décantation, les tubes sont séchés 1 heure à 100°, et pesés après un séjour de 1 heure dans un dessiccateur. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

f) *Dosage de l'acide urique du sérum.* La teneur en acide urique du sérum a été déterminée le jour même du prélèvement, d'après la méthode colorimétrique de FOLIN et DENIS (technique de LAUDAT (1)) : le défécât trichloracétique provenant de la défécation du sérum par un égal volume d'acide trichloracétique à 20 % est additionné de réactif phosphotungstique, et la coloration obtenue est comparée à celle que donne, dans les mêmes conditions, une solution titrée d'acide urique. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum. Le plus souvent, les teneurs du

(1) Consulter également les Fiches Techniques de Chimie biologique de Fleury.

sang de chien en acide urique sont très faibles ou nulles et l'appréciation colorimétrique peut être assez inexacte, aussi avons-nous le plus souvent renoncé à effectuer ce dosage.

g) *Dosage de la créatinine du sérum.* La méthode employée pour cette détermination est celle de FOLIN, et nous avons suivi la technique de LAUDAT ; la réaction qu'utilise cette méthode est celle de JAFFÉ (coloration rouge donnée par la créatinine additionnée de picrate alcalin). Le sérum déféqué par un égal volume d'acide trichloracétique à 20 % moins de 24 heures après le prélèvement du sang, est additionné de picrate alcalin ; la coloration obtenue est comparée à celle d'une solution étalon de créatinine traitée dans les mêmes conditions. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

h) *Détermination de l'hémoglobine du sang total.* Nous avons employé pour cette détermination la méthode ferrométrique de Fleury et Marque (1) : le dosage est effectué sur du sang fluoré dont un poids voisin de 2 gr. est évaporé au bain-marie en présence de nitrate de magnésium et calciné au four à moufle ; le chlorure ferrique provenant de la dissolution des cendres par HCl pur incolore est transformé en chlorure ferreux par agitation avec du mercure métallique ; le sel ferreux filtré est oxydé par une solution titrée de permanganate, en présence de réactif phosphomolybdique employé comme indicateur, le permanganate, dès qu'il est en excès faisant disparaître la coloration bleue que le réactif possède en milieu réducteur. Le chiffre de fer trouvé est multiplié par 263 pour obtenir la quantité d'hémoglobine cor-

(1) Consulter également les Fiches Techniques de Chimie biologique de Fleury.

respondante. Le résultat est exprimé en grammes d'hémoglobine pour 1000 grammes de sang total.

2) ÉLÉMENTS INORGANIQUES.

a) *Détermination de la teneur en eau du sang total.* Cette détermination a consisté à évaluer la perte de poids par dessiccation jusqu'à poids constant d'une quantité déterminée de sang fluoré à 2 p. 1000 ; après divers essais de dessiccation, dans le vide, au bain-marie, à l'étuve à 37° et à l'étuve à 100°, nous nous sommes arrêté au procédé suivant : nous prélevons dans une capsule de porcelaine un poids de sang voisin de 2 gr., et l'abandonnons 24 heures à l'étuve à 37° puis à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant (2 heures étant généralement suffisantes). Les résultats sont exprimés en grammes d'eau pour 1000 gr. de sang total.

b) *Dosage du chlore du sérum.* Le chlore du sérum a été dosé par la microméthode de LAUDAT (1) : la destruction de la matière organique se fait à l'ébullition par du permanganate, après addition d'acide nitrique nitreux, en présence de nitrate d'argent titré en excès ; l'excès de nitrate d'argent est dosé par une solution de sulfocyanure. Les résultats sont exprimés en grammes de chlore pour 1000 cm³ de sérum.

c) *Phosphore acido-soluble du sérum.* Ce dosage a été effectué sur le sérum, moins de 24 heures après le prélèvement de sang, par la méthode colorimétrique de BRIGGS : la technique utilisée nous a été communiquée par I. POTOPO (1) : 2 cm³ de sérum sont prélevés dans une fiole

(1) Technique de M. M. LEVY. Consulter également les Fiches Techniques de Chimie biologique de Fleury.

(2) Communication inédite.

de 10, on ajoute quelques cm^3 d'eau, puis 2 cm^3 d'acide trichloracétique à 20 % ; on complète à 10 avec de l'eau bi-distillée ; le liquide est filtré, on mesure 5 cm^3 dans une fiole de 10, on neutralise avec de la soude *pure* (du sodium) ; on ajoute 2 cm^3 de réactif molybdique, 1 cm^3 de solution de sulfite de sodium, 1 cm^3 de solution d'hydroquinone, et l'on complète à 10 avec de l'eau bi-distillée ; les fioles sont abandonnées 1/2 heure ; la teinte alors obtenue est examinée au photomètre de PULFRICH ; l'emploi de ce photomètre nécessite l'établissement préalable d'une courbe d'étalonnage. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm^3 de sérum.

d) *Détermination de la teneur en potassium du sérum.* La méthode utilisée pour ce dosage est celle de BLANCHETIÈRE et PIRLOT, telle qu'elle a été mise au point par Mlle M. PACU ; le potassium est précipité sous forme de cobaltinitrite transformé ultérieurement en chlorure de cobalt puis en sel de Job par addition de perhydrol et de bicarbonate de potassium. Le dosage se termine par une comparaison colorimétrique avec une solution étalon de chlorure de potassium traitée parallèlement.

Nous avons opéré sur du sérum déféqué avec un égal volume d'acide trichloracétique à 20 % : nous prélevons 2 cm^3 du filtrat dans des tubes à centrifuger ; le potassium est précipité sous forme de cobaltinitrite par contact pendant une heure avec le réactif cobaltico-sodique. Le précipité est centrifugé 10 minutes à 5000 tours par minute, le liquide surnageant est siphonné au moyen du siphon d'Ambard ; le précipité est mis en suspension dans quelques cm^3 d'eau bi-distillée et centrifugé à nouveau ; le lavage est répété trois fois ; après la dernière décantation,

quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutées dans le tube à centrifuger qui est ensuite chauffé au bain-marie, et le liquide est évaporé à sec ; le résidu est additionné de quelques gouttes de perhydrol et d'une solution saturée de bicarbonate de potassium, avec laquelle on ajuste à 5 cm³ dans une fiole jaugée. Des opérations semblables sont effectuées sur 2 cm³ d'une solution de KCl pur à 0 gr. 4 de KCl par litre (0 gr. 2093 de K par litre). La comparaison colorimétrique s'effectue avec le colorimètre de PELLIN. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

e) *Détermination du sodium du sérum.* Le sodium a été déterminé par microdosage suivant la technique de KAHANE telle qu'elle a été employée par Mlle M. PACU : le sodium est séparé sous forme d'acétate triple d'uranium, de magnésium et de sodium que l'on isole et pèse.

Le dosage se fait sur 1 cm³ de filtrat trichloracétique provenant de la défécation du sérum avec un égal volume d'acide trichloracétique à 20 %. On ajoute au filtrat prélevé dans un tube cylindroconique à centrifuger taré le réactif de Kahane (acétate double de magnésium et d'uranium en solution alcoolique) ; après 1 heure de contact, on centrifuge à 4800 tours ; le liquide surnageant est décanté, et le précipité étant mis en suspension dans quelques cm³ d'alcool à 95°, on centrifuge et l'on répète 2 fois ce lavage. La dernière décantation étant effectuée, on sèche 1 heure à 100° et l'on pèse après refroidissement dans un dessiccateur. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

f) *Détermination du calcium du sérum.* Le dosage du calcium du sérum a été effectué en suivant la méthode de GUILLAUMIN : le calcium est précipité sous forme d'oxalate de

calcium, l'oxalate isolé est acidifié et titré par une solution de permanganate titrée.

Nous avons opéré sur 2 cm³ de sérum dont la destruction est effectuée au bain de sable par 2 cm³ de mélange nitro-perchlorique. Le résidu sec est repris par de l'acide chlorhydrique à 7 p. 100, et le liquide transvasé dans un tube à centrifuger cylindroconique en Pyrex ; la précipitation est effectuée au bain-marie par addition d'oxalate d'ammonium dans des conditions de pH déterminées. Après une heure de contact, le précipité est centrifugé, le liquide décanté, et 2 lavages semblables suivis de centrifugation et de décantation sont effectués. Après la dernière décantation, l'oxalate de calcium est dissous dans de l'acide sulfurique et l'acide oxalique dosé par du permanganate titré. Une opération à blanc effectuée sur les réactifs fixe la correction dont il est tenu compte. Les résultats sont exprimés en grammes pour 1000 cm³ de sérum.

II) Techniques physico-chimiques.

Les quelques déterminations physico-chimiques que nous avons effectuées se rapportent à des mesures de viscosité, à des déterminations du degré d'aptitude du sérum à s'hydrater, à des mesures de la tension superficielle du sérum, de la réserve alcaline du plasma oxalaté et de la vitesse de sédimentation du sang fluoré.

a) *Détermination de la viscosité d'un sérum.* L'étude des variations de la viscosité des sérums d'animaux ayant reçu divers diurétiques a déjà fait l'objet de nombreux travaux, parmi lesquels il est bon de signaler ceux de NEUCHLOSS, qui a même établi une classification des diurétiques suivant le sens de la variation que subit la viscosité du sérum.

Néanmoins, si on excepte quelques cas particuliers, notamment les modifications importantes sous l'influence des variations de la réserve alcaline, la viscosité du sérum ne varie pas dans de larges limites, et semble, comme nous l'avons à nouveau contrôlé et comme il a été signalé par quelques auteurs (GIRAUD, COSTA et VIDAL), se trouver sous la dépendance de la teneur du sérum en protides.

b) *Détermination du degré d'aptitude à s'hydrater des particules colloïdales d'un sérum.* En 1932, ACHARD et BOUTARIC ont montré que le rapport $\frac{1}{h} \left(\frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} \right)$, dans lequel h est le coefficient d'absorption lumineuse et η la viscosité à une température t , est proportionnel au nombre des particules colloïdales contenues dans 1 gramme de matière sèche ; il permet de se rendre compte des changements de volume que peuvent subir les particules, et par conséquent de mesurer l'aptitude des particules colloïdales à s'hydrater. Un travail de Ch. ACHARD, A. BOUTARIC et Jeanne LÉVY a montré que cette aptitude des particules colloïdales à s'hydrater pouvait être appréciée plus simplement par la mesure de la viscosité faite en série après 1 heure de chauffage à des températures croissantes. Les granules colloïdaux d'un sérum normal humain fixent de l'eau par échauffement à 56° et 61° et la viscosité de ce sérum après refroidissement augmente considérablement. Réciproquement, lorsque la viscosité d'un sérum chauffé ne varie pas ou varie faiblement, c'est que les granules colloïdaux de ce sérum ne fixent que peu ou pas d'eau et qu'ils possèdent une inaptitude à s'hydrater. Dans le même ordre d'idées, JOCHIMS à la suite d'une étude de l'action de la température sur des plasmas normaux et pathologiques émet l'idée que l'altération de la viscosité avec la température n'est pas en rapport avec la teneur en protides,

mais est due aux changements de l'état d'hydratation des colloïdes du plasma.

Il nous a paru intéressant de déterminer cette plus ou moins grande aptitude à l'hydratation des granules colloïdaux des sérums d'animaux ayant reçu des diurétiques.

La technique employée est la suivante : les viscosités des sérums ont été déterminées par comparaison avec la viscosité de l'eau bi-distillée prise comme étalon et mesurée au moyen du même dispositif (viscosimètre d'OSTWALD), à la même température (cuve d'eau à 26°). La viscosité relative du sérum est $v = \frac{t \times d}{t_0 \times d_0}$, t et t_0 étant respectivement les temps d'écoulement du sérum et de l'eau, d et d_0 les densités à 26° des deux liquides ; le produit $d_0 \times t_0$ constitue la constante de l'appareil. Les viscosimètres sont choisis de façon que le temps d'écoulement de l'eau soit compris entre 1 minute et 1 minute 1/2. Entre deux mesures, les viscosimètres sont rincés à l'eau puis remplis d'acide sulfochromique ; au moment de l'emploi, ils sont lavés à l'eau, à l'alcool, à l'éther et séchés. Le viscomètre rempli avec 5 cm³ de sérum est abandonné pendant 10 minutes dans la cuve à 26° où se fait la lecture.

Le chauffage des sérums à 63° est réalisé en les introduisant dans de petits tubes scellés placés dans des bouteilles thermos en Pyrex servant de calorimètre ; après une heure de chauffage, les tubes sont refroidis et la viscosité des sérums est déterminée.

c) *Détermination de la réserve alcaline du plasma oxalaté.*
Cette détermination a été effectuée par la méthode indirecte de VAN SLYKE qui consiste à mesurer l'acide carbonique qui se trouve dans le plasma à l'état de bicarbonates.

Le sang destiné à la mesure de la réserve alcaline est prélevé sous huile de vaseline, dans un tube à centrifuger spécial sur lequel se visse un capuchon métallique : on met au fond du tube 0 gr. 05 d'oxalate de potassium pulvérisé et de l'huile de vaseline sur une hauteur de 2 à 3 cm. Au moment de la prise du sang, on chasse l'air contenu dans la canule et dans le tube en caoutchouc adaptés à l'artère en laissant s'écouler quelques cm^3 de sang ; on arrête alors l'écoulement du sang par la pince carotidienne, le tube de caoutchouc est plongé au fond du tube à réserve alcaline et l'on fait s'écouler sous l'huile de vaseline 10 cm^3 de sang environ ; on adapte au tube son capuchon métallique, on agite soigneusement et l'on centrifuge aussitôt à grande vitesse pendant 10 minutes.

La mesure de la réserve alcaline est pratiquée immédiatement après la prise de sang : on prélève à l'aide d'une pipette de 1 cm^3 à 2 traits, 1 cm^3 de plasma qui se trouve sous l'huile de vaseline, et la détermination est effectuée avec l'appareil de VAN SLYKE (1) : le CO^2 des bicarbonates est extrait dans le vide par acidification par l'acide sulfurique ; le volume gazeux mesuré (en 1/100 de cm^3) ramené à 0° et 760 mm. et convenablement corrigé permet de connaître l'acide carbonique provenant des bicarbonates, donc la réserve alcaline. Une correction est en effet nécessaire : le CO^2 déterminé par la mesure précédente représente le CO^2 des bicarbonates augmenté du CO^2 dissous, mais sous la pression de 40 mm. (tension normale du CO^2 dans l'air alvéolaire), le rapport de CO^2 libre au CO^2 des bicarbonates est

(1) Consulter les Fiches Techniques de Chimie Biologique de Fleury.

constant et égal à $1/20$. Cette correction est donc constante, si l'on opère sur du sang qui a été soumis à la tension de CO_2 alvéolaire ; le sang employé dans nos déterminations étant du sang artériel, la saturation du plasma par CO_2 pratiquée sur le plasma humain qui provient normalement de sang veineux n'est pas à effectuer.

La réserve alcaline est exprimée en cm^3 de CO_2 pour 100 cm^3 de plasma.

d) *Mesure de la tension superficielle du sérum.* Pour cette mesure effectuée sur du sérum quelques heures après le prélèvement du sang, nous avons employé le tensiomètre de LECOMTE DU NOUY : la force qu'exerce la tension superficielle sur une lame liquide de 1 cm^2 limitée par un anneau de platine suspendu à un levier, est équilibrée par une force de torsion s'exerçant en sens inverse sur l'anneau par l'intermédiaire du levier qui le supporte ; cette force provenant de la torsion d'un fil d'acier doit compenser la tension superficielle ; on augmente la torsion jusqu'à provoquer le soulèvement de la lame liquide ; à ce moment, la tension superficielle est juste dépassée par la force de torsion dont un cadran donne la valeur en dynes par cm^2 . L'appareil est vérifié et, s'il y a lieu, réglé au moment de la mesure : la valeur de la tension superficielle pour l'eau distillée doit être 72 dynes par cm^2 .

e) *Détermination de la vitesse de sédimentation.* Les vitesses de sédimentation ont été étudiées sur le sang total fluoré. La technique utilisée est celle de la microsédimentation mise au point par Ch. ACHARD, Jeanne LÉVY et GUTMAN : la sédimentation est effectuée dans des tubes capillaires tous de même calibre et gradués en millimètres. On fait monter le sang jusqu'à la division 0, on essuie la partie inférieure du tube

que l'on transporte dans un tube cylindrique de 1 cm. de diamètre environ, contenant à sa partie inférieure $1/2$ à 1 cm³ de mercure. Les globules se séparent du plasma à une vitesse variable. On lit au bout d'un temps déterminé ($1/2$ h., 1 heure) les hauteurs de plasma qu'indiquent en millimètres les divisions du tube capillaire. Les résultats sont exprimés en millimètres par heure.

CHAPITRE III

Influence de saignées de faible importance sur la composition du sang

Cherchant à préciser les quantités de sang qui pouvaient être prélevées à l'animal sans modifier la composition du sang, nous avons été amené à déterminer les teneurs du sérum en divers éléments organiques et inorganiques après des prélèvements de sang d'importance variable.

Nous avons pratiqué sur plusieurs chiens normaux des prises de sang successives, suivant la technique décrite au chapitre II. Les conditions réalisées étaient aussi voisines que possible de celles dans lesquelles nous avions à effectuer des prélèvements à l'animal, en vue de l'étude des variations de la composition du sang sous l'influence du Neptal. Ceci explique que nous nous soyons placés dans des conditions très particulières quant à l'importance des prises de sang et au temps séparant deux prises de sang consécutives.

Pour étudier les variations de la composition du sang sous l'influence de saignées successives, nous avons effectué, d'une part sur le sang résultant du prélèvement initial, et,

d'autre part sur le sang prélevé par la suite, un certain nombre de déterminations chimiques et physico-chimiques qui ont porté sur le sang total, le sérum et le plasma ; les techniques employées sont celles décrites dans le chapitre II.

Nous exposons ci-dessous les protocoles suivis dans chaque expérience et les résultats obtenus.

1°) Protocoles expérimentaux.

« Joky » ♂ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 100 cm³ ; 5 minutes après, on fait une deuxième prise de sang de 100 cm³. Un dernier prélèvement de 100 cm³ est effectué 20 minutes après le deuxième.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang successivement prélevés sont exposés dans le tableau I.

« Noirod » ♂ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³ ; 30 minutes après, on effectue une deuxième prise de sang de 60 cm³. Un dernier prélèvement de 60 cm³ a lieu 5 heures après la première prise de sang, puis on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des échantillons de sang successivement prélevés sont exposés dans le tableau I.

« Blanchet » ♂ 9 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. Un deuxième prélèvement de 60 cm³ est effectué 5 heures après, puis on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux échantillons de sang sont exposés dans le tableau I.

« Rouquin » ♂ 27 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³ ; elle est immédiatement suivie d'un prélèvement de 120 cm³ que l'on ne conserve pas ; 30 minutes après cette première saignée, on prélève à nouveau 60 cm³.

TABLEAU I

Influence des saignées sur la composition du sang.

	Protides	Lipides	Cholestérol	Eau	Cl	P acido- soluble	Na	Ca	Viscosité à 26°		Réserve alcaline	Superf. Tension	Sédimen- tation
									sans chauff.	apr. 1 h. à 63°			
" Joky " 10 kgs	1 ^{er} prélèv.	64.12	—	Sérum 928	4.1	—	—	—	1.52	2.4	—	—	—
	2 ^e " "	59.5	—	932	4.1	—	—	—	1.51	2.00	—	—	—
	3 ^e " "	53.1	—	934	4.25	—	—	—	1.45	1.83	—	—	—
" Noirod " 9 kgs	1 ^{er} prélèv.	65	—	Sang total 792	3.94	—	—	0.1018	—	2.28	47	—	—
	2 ^e " "	—	—	806	—	—	—	—	—	—	47	—	—
	3 ^e " "	58	—	817	3.94	—	—	0.1003	—	1.78	—	—	—
" Blanchet " 9 kgs	1 ^{er} prélèv.	74.2	1.50	Sang total 809	4.21	0.055	2.99	—	—	4.23	34.65	—	1.2
	2 ^e " "	72.3	1.29	819	4.24	0.053	3.06	—	—	3.67	33.3	—	1.2
" Rouquin " 27 kgs	1 ^{er} prélèv.	71.7	1.35	776	—	—	—	—	—	2.59	37.35	59.5	—
	2 ^e " "	71.6	1.35	780	—	—	—	—	—	2.53	36	59	—

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux échantillons de sang sont exposés dans le tableau I.

**2°) Variations de la composition du sang
sous l'influence de prises de sang répétées.**

Les déterminations effectuées sur le sang total fluoré, le plasma ou le sérum provenant des divers échantillons de sang prélevés comme il vient d'être dit, ont été réalisées à l'aide des méthodes précédemment décrites ; elles ont permis d'obtenir les résultats consignés dans le tableau I. L'examen de ces résultats montre les variations suivantes dues à la saignée :

a) *Protides du sérum*. Le taux des protides du sérum est sensiblement diminué par les saignées pratiquées sur des chiens de petite taille ; cette diminution s'accroît avec l'importance de la saignée ; chez Toky elle est de 15 % ; parmi les trois chiens de petite taille, cette baisse est la plus faible chez Blanchet où la saignée est moindre que chez les autres chiens de poids semblable. On peut observer qu'une prise de sang de 180 cm³ effectuée sur un chien de 27 kg. (Rouquin) n'entraîne pas de variation du taux des protides.

b) *Lipides*. Les lipides ont diminué ; cette diminution est très nette chez Noirod ; le taux des lipides déterminé sur les 2 sérums de Rouquin montre une augmentation négligeable.

c) *Cholestérol*. Le cholestérol du sérum de Blanchet subit une baisse de 14 % après la saignée initiale. Chez Rouquin la saignée n'a eu aucune influence sur le taux du Cholestérol.

d) *Eau*. On observe sur tous les chiens une augmentation de la teneur en eau du sang total ; cette dilution du sang est d'autant plus sensible que la saignée est plus considérable ; c'est ainsi que l'hydrémie est surtout augmentée chez Joky et Noirod, chez lesquels la saignée fut plus importante que chez Blanchet. L'augmentation de l'hydrémie est très peu marquée chez Rouquin, 27 kg.

e) *Chlore du sérum*. Les chiffres de chlore avant et après les prises de sang montrent que sa teneur dans le sérum reste sensiblement constante ou semble subir une légère augmentation.

f) *Phosphore acido-soluble*. Le phosphore acido-soluble diminue légèrement sous l'influence de la saignée (Blanchet).

g) *Sodium du sérum*. La saignée semble produire une faible augmentation de la teneur du sérum en sodium.

h) *Calcium du sérum*. La calcémie déterminée sur le sérum de Noirod subit une diminution négligeable.

i) *Viscosité à 26°*. La viscosité des sérums non chauffés subit une diminution parallèle à celle du taux des protéides.

j) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. La mesure de la viscosité des sérums chauffés montre chez tous les chiens une baisse du degré d'aptitude du sérum à l'hydratation ; cette baisse est d'autant plus marquée que la prise de sang est plus importante : chez Joky, la viscosité après 1 heure à 63° passe de 2.4 dans le sérum initial à 1.83 dans le sérum provenant du 3^e prélèvement. Chez Rouquin, cette diminution du degré d'aptitude à l'hydratation est négligeable.

k) *Réserve alcaline du plasma oxalaté.* Des saignées de l'ordre de celles que nous avons pratiquées produisent une baisse peu sensible de la réserve alcaline (1).

l) *Tension superficielle.* La tension superficielle paraît ne pas varier sous l'influence de saignées modérées.

3°) Résumé et discussion.

Des saignées, même de faible importance, pratiquées dans des conditions diverses sur de petits chiens (moins de 10 kg.), provoquent immédiatement des changements très nets de la composition du sang. Dans l'ensemble, on peut dire qu'il y a dilution du sang : augmentation de l'hydrémie déjà signalée par un certain nombre d'auteurs, notamment par CHEVALIER et TRABOUZER et par MULINOS au cours de l'hémorragie, diminution sensible des protides qui s'accroît avec la répétition de la saignée et qui entraîne une légère diminution de la viscosité, baisse sensible du cholestérol, diminution plus ou moins nette du taux des lipides. Les teneurs du sérum en phosphore acido-soluble et en calcium sont pratiquement inchangées ; d'ailleurs, CHEYMOL et QUINQUAUD dans leur étude sur la calcémie chez les chiens, signalent que le taux du calcium ne s'élève que tout à fait à la fin de saignées répétées et mortelles. On observe après des saignées de faible importance un affaiblissement marqué du degré d'aptitude du sérum à l'hydratation, tandis que CHEVALIER et TRABOUZER croient à une augmentation du gonfle-

(1) Pour des saignées plus importantes, la réserve alcaline s'abaisse progressivement. Dans certains cas, nous avons pu noter que la réserve alcaline atteignait, à la fin d'une saignée à blanc, le 1/4 de la valeur initiale.

ment des molécules protéiques. Pour des saignées de l'ordre de celles que nous avons consignées ci-dessus, la réserve alcaline ne varie pas ou diminue faiblement ; si les saignées sont plus considérables, la réserve alcaline s'abaisse progressivement, comme l'ont montré STRUMZA et RUBINSTEIN et comme nous l'avons nous-même observé.

L'augmentation d'hydrémie n'entraîne pas une diminution du chlore et du sodium : dans nos expériences, on constate une légère augmentation de leur concentration après la saignée ; ces résultats, en accord avec ceux de STRUMZA et RUBINSTEIN, pourraient s'expliquer par le fait que l'organisme remplace le sang dont on le prive par des liquides venant des tissus et d'abord chargés en électrolytes. CHEVALIER et TRABOUZER, au contraire, émettent l'opinion qu'après hémorragie le passage d'eau pure des tissus vers le sang est plus rapide que celui des solutions salines, et KERR signale un abaissement des taux de chlore et de sodium.

Nous n'avons pas examiné les variations de glycémie déterminées par les saignées, mais nous croyons intéressant de signaler l'hyperglycémie qui se produit dans ce cas ; ce fait est connu depuis Claude BERNARD et fut étudié par de nombreux auteurs et notamment par MULINOS.

CHAPITRE IV

Etude de l'influence de la Théobromine sur la composition du sang

La Théobromine a été administrée à l'animal soit par voie buccale, soit par voie intraveineuse.

A. — ADMINISTRATION DE LA THÉOBROMINE PAR VOIE BUCCALE

Cette série d'expériences a été réalisée sur trois chiens à des époques différentes. La Théobromine a toujours été administrée en nature. Les traitements pratiqués sur les trois chiens diffèrent par les doses administrées et par la durée du traitement. Dans tous les cas, les déterminations ont été effectuées, comme il a été dit au chapitre II, sur le sang prélevé dans les conditions antérieurement précisées, d'une part sur l'animal normal, et d'autre part sur l'animal ayant été soumis pendant un temps déterminé au traitement par le diurétique.

La première prise de sang sur l'animal normal maintenu auparavant huit jours à une nourriture régulière, en grande partie carnée, est effectuée sur le chien à jeun depuis 12 h. A partir du lendemain, le chien reçoit une fois par jour, pendant quelques jours, une certaine quantité de Théobromine (de 0 gr. 10 à 1 gr.) qu'il ingère en nature mélangé à la viande.

Lorsque la durée du traitement est jugée suffisante, une dernière prise de sang est effectuée, dans les mêmes conditions que la première.

Afin de montrer que les variations observées dans la composition du sang sont bien dues à l'action de la Théobromine, cette série d'expériences est complétée par une expérience conduite de semblable façon sur un chien n'ayant pas reçu de Théobromine, et sur lequel 2 prises de sang sont effectuées à 8 jours d'intervalle, dans des conditions opératoires analogues à celles réalisées pour les chiens précédents.

Les protocoles expérimentaux réalisés seront décrits dans chaque cas et dans le tableau II seront réunis les résultats obtenus dans les différentes déterminations effectuées sur le sang normal et sur le sang de l'animal ayant reçu le diurétique.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

a) *Expérience témoin.*

« Chocolat » ♂ 15 kgs. La première prise de sang est de 60 cm³. L'animal est conservé 8 jours dans les mêmes conditions que les chiens suivants, mais il ne reçoit pas de Théobromine. Au bout de ce temps, on effectue la deuxième prise de sang de 60 cm³ et l'on sacrifie l'animal.

TABLEAU II

Administration de la Théobromine par voie buccale et expérience témoin.

		Protides	Lipides	Cholestérol	Urée	Eau	Cl	Na	Viscosité à 26°	
									sans chauffage	après 1 h. à 63°
" Simoun "	Avant traitement	69.08	10.86	—	1.63	Sang total 772	4.22	3.18	1.73	3.17
	Après "	72.2	12.6	—	1.68	776	4.63	3.40	1.80	3.12
" Mouton "	Avant traitement	63.4	11.9	1.28	—	Plasma 921.3	4.11	3.45	1.64	2.38
	Après "	68.8	9.70	1.49	—	916.3	4.26	3.32	1.72	3.36
" Turc "	Avant traitement	71.4	10.84	—	—	Sérum 913.3	4.16	3.24	1.72	3.06
	Après "	76	10.9	—	—	906	4.21	3.43	1.80	3.89
" Chocolat "	1 ^{er} prélèvement	66.9	10.76	—	—	Sang total 778	4.13	3.08	1.78	2.62
	2 ^e "	62.3	10.64	—	—	782	4.10	2.90	1.73	2.49

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien à 8 jours d'intervalle, sont exposés à la fin du tableau II.

b) Chiens auxquels on a administré la Théobromine.

« Simoun » ♂ 22 kgs. La première prise de sang est de 80 cm³. La Théobromine est administrée à la dose de 1 gr. par jour pendant 8 jours ; 2 heures avant la dernière prise de sang, 2 gr. de Théobromine sont administrés à l'animal par voie buccale. On effectue la deuxième prise de sang de 80 cm³ et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et à la fin du traitement, sont exposés dans le tableau II.

« Mouton » ♂ 27 kgs. La première prise de sang normal est de 120 cm³. La Théobromine est administrée à la dose de 0 gr. 10 par jour pendant un mois, puis à la dose de 0 gr. 30 pendant les 13 jours qui suivent. On effectue alors la deuxième prise de sang de 100 cm³ et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le plasma et le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et à la fin du traitement, sont exposés dans le tableau II.

« Turc » ♂ 32 kgs. La première prise de sang normal est de 120 cm³. La Théobromine est administrée à la dose de 0 gr. 10 pendant 11 jours, et de 0 gr. 20 pendant les 22 jours suivants. On effectue alors la deuxième prise de sang de 120 cm³ et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et à la fin du traitement, sont exposés dans le tableau II.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE
DE LA THÉOBROMINE ADMINISTRÉE PAR VOIE BUCCALE.

Le tableau II renferme à la fois les résultats obtenus dans l'expérience témoin et dans les expériences où les animaux reçoivent la Théobromine.

L'examen des résultats obtenus sur le chien n'ayant pas reçu de Théobromine et ayant subi 2 saignées à 8 jours d'intervalle (Chocolat), montre que le sang prélevé à la fin de l'expérience a une constitution très voisine de celle du sang initial. Seuls les protides du sérum ont subi une diminution ; pour les autres éléments (lipides, eau, Cl, Na) et pour les viscosités avant et après chauffage, on n'observe aucune variation sensible.

Nous considérerons dès lors que les variations trouvées dans la teneur du sang en divers éléments organiques et inorganiques dosés avant et après le traitement à la Théobromine, sont bien dues à l'action de ce diurétique.

a) *Protides du sérum*. La comparaison des chiffres obtenus pour la teneur en protides des sérums provenant du sang prélevé avant et après traitement, montre une augmentation sensible (5 à 7 %) ; cette variation est de même ordre chez les trois chiens, malgré la différence des traitements.

b) *Lipides du sérum*. Les variations observées sont inconstantes : chez Simoun, le sérum est plus riche en lipides après le traitement qu'avant ; le contraire s'observe sur les sérums de Mouton ; chez Turc, les lipides n'ont pas sensiblement varié.

c) *Cholestérol*. Le cholestérol dosé dans les sérums de Mouton a une teneur nettement plus élevée (16 %) dans le sérum obtenu à la fin du traitement.

d) *Urée*. Les dosages d'urée effectués sur Simoun montrent que le sérum est un peu plus riche en urée après le traitement à la Théobromine.

e) *Teneur en eau*. La teneur en eau déterminée sur les trois chiens (sur le sang total de Simoun, le plasma de Mouton, le sérum de Turc) montre dans tous les cas une diminution de l'hydrémie, donc une concentration du sang.

f) *Chlore du sérum*. Les dosages de chlore ont été effectués sur les sérums des trois chiens : dans les trois cas, le chlore a une teneur supérieure dans les sérums provenant du sang prélevé à la fin du traitement; l'augmentation est de 2 à 10 %.

g) *Sodium du sérum*. Les teneurs en sodium des sérums ont été déterminées pour les trois chiens : les chiffres obtenus sur les sérums après traitement sont sensiblement plus élevés (7 % environ) que ceux obtenus pour les sérums normaux correspondants. Cependant, en ce qui concerne Mouton, il y a après traitement une diminution légère du sodium du sérum.

h) *Viscosités des sérums à 26°*. Pour les trois chiens, la viscosité du sérum provenant de la prise de sang effectuée après traitement est plus élevée que celle du sérum du chien normal. Cette augmentation de la viscosité est en rapport, comme nous l'avons signalé au chapitre II, avec l'augmentation des protides.

i) *Degré d'aptitude des particules colloïdales du sérum à l'hydratation*. Pour les sérums provenant du prélèvement après traitement à la Théobromine, les viscosités des sérums chauffés à 63° sont bien plus élevées que celles des sérums normaux correspondants : l'augmentation est de 30 % pour le sérum de Turc, et de 45 % pour le sérum de Mouton.

L'aptitude à l'hydratation paraît donc augmentée par l'administration de Théobromine. Toutefois, ce fait n'a pas été observé sur le sérum de Simoun.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

En définitive, la Théobromine administrée chroniquement paraît amener une concentration du sang, comme l'ont signalé YAMAGUSHI après traitement à la Théocine et KIMURA après administration de Théophylline à des animaux normaux ou néphrectomisés ; cette concentration du sang se manifeste par une diminution de l'hydrémie et par une augmentation d'un certain nombre d'éléments. Le taux des protides du sérum est augmenté ; le même fait est observé après administration de Théocine, d'Euphylline ou de Théophylline par NONNENBRUCH [a], puis par BAUER et ASHNER. Il y a augmentation du chlore du sérum ; ceci confirme les résultats de GRUNWALD et de CURTIS mais est en désaccord, d'une part avec ceux de HANSEN, FOSDIK et DRAGSTEDT qui ne signalent aucune variation de la chlorémie, d'autre part avec ceux de KIMURA qui observe une diminution de NaCl après Théophylline.

La viscosité augmente après traitement à la Théobromine, contrairement à ce qu'énonce NEUCHLOSS au sujet de l'action des divers puriques. Enfin, malgré qu'OEIIME d'une part, que SEREBRUSKY et VOLLMER d'autre part, mettent en doute un changement d'état des colloïdes du sang pendant la diurèse provoquée par les puriques, nous constatons que l'administration chronique de Théobromine par voie buccale détermine une augmentation de l'aptitude des protides à s'hydrater ; ceci est en accord avec les résultats de MEYER [b] qui signale une affinité plus grande des protides pour l'eau après Euphylline.

B. — ADMINISTRATION DE LA THÉOBROMINE PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Les expériences effectuées en vue de l'étude de l'influence sur la composition du sang de la Théobromine administrée par cette voie, ont consisté à prélever à l'animal du sang avant et après l'injection, suivant divers protocoles, le temps pendant lequel on laissait agir le produit injecté étant variable.

Les divers échantillons de sang prélevés comme il a été dit précédemment fournissent du sang total fluoré, du plasma et du sérum sur lesquels nous avons effectué, en suivant les techniques exposées au chapitre II, un certain nombre de déterminations chimiques et physico-chimiques. Nous avons comparé les résultats obtenus sur le sang des animaux normaux avec ceux obtenus sur le sang des mêmes animaux ayant reçu par voie intraveineuse une certaine quantité de Théobromine. Nous avons généralement injecté des doses voisines de 0 gr. 01 de Théobromine par kg. (des expériences pharmacodynamiques que nous relaterons ci-dessous nous ont montré que cette dose provoquait une diurèse très nette).

Au début de cette étude, nous avons injecté des solutions de Théobromine dans le carbonate de sodium à raison de 1 gr. de Théobromine dans 250 cm³ d'une solution de carbonate de sodium à 6 % ; cette solution est injectée à la dose de 2 cm³ 5 par kg.

En effectuant des expériences témoins où l'animal reçoit

à la même dose (2 cm^3 5 par kg.) une solution de carbonate de sodium sans Théobromine, nous avons observé qu'à ces doses le carbonate de sodium, à lui seul, apporte des modifications importantes dans la composition du sang et dans ses propriétés physico-chimiques. Ces modifications sont telles qu'il paraît impossible de dissocier celles que pourrait apporter la Théobromine.

Dans ces conditions, nous avons continué nos expériences en faisant à l'animal des injections intraveineuses de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium à la dose de 1 gr. dans 250 cm^3 d'une solution de salicylate à 2 %. Nous avons fait un certain nombre d'expériences différant entre elles par le temps pendant lequel agit la solution injectée. Comme dans le cas précédent, cette série d'expériences est complétée par des expériences témoins où le salicylate de sodium est injecté seul à l'animal.

Nous exposons ci-dessous les expériences effectuées dans chaque catégorie d'essais, avec les protocoles suivis dans chaque cas et les résultats obtenus à la suite des déterminations effectuées sur le sang normal et sur le sang du chien après qu'il a reçu l'injection.

I. Influence de l'injection intraveineuse de carbonate de sodium sur la composition du sang.

Cette série d'expériences a été réalisée sur quatre chiens. Le carbonate de sodium a été injecté sous forme de solution aqueuse à 6 % à la dose de 2 cm^3 5 par kg. d'animal.

Une première prise de sang était effectuée sur l'animal normal ; la solution était alors injectée et l'on reprenait du sang immédiatement après l'injection ; dans un cas, l'expé-

rience fut continuée plus longtemps et une troisième prise de sang fut effectuée 30 minutes après celle ayant immédiatement suivi l'injection.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Bob » ♂ 14 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On injecte 35 cm³ de la solution de carbonate de sodium à 6 %. Une deuxième prise de sang de 60 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien injecté sont exposés dans le tableau III.

« Bobby » ♂ 11 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On injecte 25 cm³ de la solution de carbonate de sodium à 6 %. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien injecté sont exposés dans le tableau III.

« Billy » ♂ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On injecte 25 cm³ de solution de carbonate de sodium à 6 %. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien injecté sont exposés dans le tableau III.

« Lisette » ♀ 26 kgs. La première prise de sang est de 100 cm³. On injecte 65 cm³ de la solution de carbonate de sodium à 6 %. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection. On fait une troisième prise de sang 30 minutes après la précédente.

TABLEAU III

Injections intraveineuses de carbonate de sodium et de Théobromine en solution dans le carbonate de sodium.

	Protides	Lipides	Cholestérol	Cl	Viscosité à 26°		Réserve alcaline	Tension superf.	Densité à 26°
					(sans chauffage)	après 1 h. à 63°			
" Bob »	Avant injection	12.66	1.60	—	1.64	2.9	—	57.6	1026
	immédiat. après	5.48	1.17	—	1.50	1.85	—	60.8	1022
" Bobby »	Avant injection	11.26	1.02	—	1.54	2.49	—	59.75	1023
	immédiat. après	5.28	0.95	—	1.40	1.77	—	60.4	1021
" Billy »	Avant injection	8.8	0.81	—	1.60	2.01	46	63.5	1022
	immédiat. après	4.04	0.73	—	1.34	1.64	66	62.4	1018
" Lisette »	Avant injection	11.70	—	4.16	—	2.98	31.95	—	1025
	immédiat. après	5.48	—	3.85	—	1.99	69.3	—	1023
	30 minutes après	10.14	—	4.07	—	2.44	47.25	—	1024
" Tito »	Avant injection	10.18	—	—	1.62	2.80	—	—	1024
	immédiat. après	4.28	—	—	1.37	1.64	—	—	1020
	20 minutes après	5.20	—	—	1.50	2.28	—	—	1021

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien ayant reçu la solution de carbonate sont exposés dans le tableau III.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE DE
L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE CARBONATE DE SODIUM.

Les déterminations ont été effectuées sur le sérum des animaux normaux et sur le sérum des mêmes animaux ayant reçu une injection intraveineuse de carbonate de sodium : les techniques utilisées pour la détermination de la teneur du sang en quelques éléments organiques et inorganiques et pour les mesures de viscosité sont celles précédemment décrites. Nous allons exposer les résultats qu'elles nous ont permis d'obtenir (Tableau III).

a) *Protides du sérum.* Les chiffres trouvés pour la teneur en protides des sérums montrent, pour les quatre chiens expérimentés, une diminution très nette de cette teneur (16 à 25 %) consécutivement à l'injection de carbonate de sodium. Les déterminations effectuées sur Lisette auquel on a fait, en plus de la prise de sang immédiatement après l'injection, une troisième prise de sang 30 minutes plus tard, indiquent que les protides tendent après la baisse du début à se rapprocher après 30 minutes de leur taux initial, sans toutefois l'atteindre.

b) *Lipides du sérum.* L'injection de carbonate de sodium a déterminé immédiatement une forte diminution des lipides qui, pour les quatre chiens, est de l'ordre de 50 %. Le chiffre des lipides obtenu pour le troisième sérum de Lisette montre

que 30 minutes après l'injection le taux des lipides est presque normal.

c) *Cholestérol*. Le cholestérol a diminué dans le sérum des trois chiens où cette détermination a été faite ; cette diminution varie de 8 à 28 %.

d) *Chlore*. Les variations du chlore du sérum étudiées sur Lisette montrent une diminution immédiate, suivie d'une hausse ramenant la teneur du chlore à une valeur proche de celle trouvée avant l'injection de carbonate.

e) *Viscosité des sérums à 26°*. L'injection intraveineuse de carbonate de sodium provoque une baisse sensible de la viscosité du sérum ; une fois de plus, ces variations sont en rapport avec les variations du taux des protides.

f) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. L'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum est très sensiblement diminuée, comme le montrent les valeurs de la viscosité après refroidissement des sérums chauffés 1 heure à 63°. L'aptitude à l'hydratation se rapproche au bout d'un certain temps de celle du sérum normal.

g) *Réserve alcaline du plasma*. La réserve alcaline a été déterminée avant et après injection sur Billy et Lisette ; elle augmente évidemment par injection de carbonate de sodium, puis tend rapidement à reprendre sa valeur initiale.

h) *Tension superficielle*. La tension superficielle subit des variations faibles et inconstantes.

i) *Densité à 26°*. La mesure de la densité montre que, dans

tous les cas, l'injection de carbonate de sodium la diminue sensiblement.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

Les variations de la composition du sang provoquées par l'administration intraveineuse de carbonate de sodium sont nettes et très régulières ; comme on peut le voir sur le tableau III, les résultats sont de même ordre sur les différents chiens :

L'injection intraveineuse de carbonate de sodium à l'animal produit immédiatement une hausse très nette de la réserve alcaline (50 à 100 %), accompagnée d'une dilution du sang qui se manifeste par une baisse de la densité et une diminution de tous les éléments dosés ; cette diminution, plus ou moins considérable suivant les éléments, est spécialement accentuée dans le cas des lipides. L'abaissement de la viscosité est très prononcé, comme CAMPANI et LÉOPARDI l'avaient observé. Le degré d'aptitude à l'hydratation subit également une baisse sensible. Au bout de peu de temps, une trentaine de minutes environ, des modifications se produisent en sens inverse qui tendent à ramener le sang à sa composition initiale.

II. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Théobromine en solution dans le carbonate de sodium.

Des essais ont été effectués en vue de cette étude sur plusieurs chiens auxquels nous avons injecté la solution de Théobromine à raison de 2 cm³ 5 par kg., ce qui correspond

à 0 gr. 01 de Théobromine par kg. Nous ne mentionnerons qu'un exemple, aucun résultat intéressant ne pouvant être retenu de ces expériences dans lesquelles l'influence de l'injection de carbonate de sodium est seule évidente.

1°) PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.

« Tito » ♂ 27 kgs. La première prise de sang normal est de 100 cm³. On fait une injection de 70 cm³ de solution de Théobromine dans le carbonate de sodium. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection et un nouveau prélèvement est réalisé 20 minutes après l'injection.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des échantillons de sang prélevés avant et après l'injection sont exposés dans le tableau III.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE LA SOLUTION DE THÉOBROMINE DANS LE CARBONATE DE SODIUM.

L'examen du tableau III montre une diminution des protides, des lipides, de la viscosité avant et après chauffage des sérums et de la densité du sérum. Ces variations se retrouvent analogues chez d'autres chiens. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus dans les déterminations relatives à l'influence du carbonate de sodium, montre que les variations observées dans le cas de l'administration de la Théobromine en solution dans le carbonate de sodium semblent parallèles à celles qui sont dues à l'action du carbonate de sodium seul.

III. Influence de l'injection intraveineuse de salicylate de sodium sur la composition du sang.

Cette étude réalisée sur deux chiens a consisté à effectuer un certain nombre de déterminations sur le sérum normal puis sur le sérum prélevé un temps variable après l'injection. La solution de salicylate employée est à 2 %, elle est injectée à la dose de 2 cm³ 5 par kilog. Nous exposons ci-dessous les protocoles expérimentaux et les résultats obtenus.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Mirza » ♀ 21 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On fait une injection de 52 cm³ de solution de salicylate de sodium à 2 %. La deuxième prise de sang est effectuée 5 minutes après l'injection. On prélève une troisième fois 80 cm³ de sang, 40 minutes après l'injection, et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien ayant reçu le salicylate de sodium, sont exposés dans le tableau IV.

« Rino » ♂ 21 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On fait une injection de 55 cm³ de solution de salicylate à 2 %. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection. On prélève une troisième fois 80 cm³ de sang, 20 minutes après l'injection.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien ayant reçu le salicylate, sont exposés dans le tableau IV.

TABLEAU IV

Injections intraveineuses de salicylate de sodium.

	Protides	Lipides	Glucose	Hb	Eau	Cl	P acido- soluble	K	Viscosité à 26°		Réserve alcaline	Tension supert.
									sans chauff.	apr. 1 h. à 63°		
« Rino »	Avant injection	68.4	41.6	—	—	—	—	—	—	2.54	32.85	—
	Immédiatement après inject.	64.4	12.04	—	—	—	—	—	—	2.06	35.3	—
	20 min. après	63.8	12.24	—	—	—	—	—	—	2.16	30.6	—
« Mirza »	Avant injection	63.5	8.7	0.306	168	759	4.23	0.0235	0.198	1.58	2.37	66.7
	Immédiatement après inject.	62	9.56	—	—	—	4.23	0.016	0.190	1.57	2.00	63.7
	40 min. après	63.06	9.64	0.360	165	762	4.21	0.015	0.191	1.58	2.24	69.7

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE
DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE SALICYLATE DE SODIUM.

Les déterminations ayant conduit aux résultats consignés dans le tableau IV ont été effectuées suivant les techniques précédemment décrites.

Nous allons passer en revue les variations subies par un certain nombre d'éléments organiques et inorganiques du sang après l'injection de salicylate de sodium, suivie de prélèvements de sang effectués comme il vient d'être dit.

a) *Protides du sérum.* L'injection de salicylate de sodium provoque une baisse de la teneur en protides du sérum encore sensible 20 minutes après l'injection ; 40 minutes après l'injection, leur taux a presque retrouvé sa valeur normale.

b) *Lipides du sérum.* Chez les deux chiens, les lipides augmentent (de 5 à 10 %) immédiatement après l'injection de salicylate de sodium. Les déterminations effectuées sur le sang prélevé 20 minutes et 40 minutes après l'injection de salicylate montrent que cette augmentation se maintient ou s'accroît légèrement pendant ce laps de temps.

c) *Glucose.* Le sérum prélevé sur Mirza 40 minutes après l'injection est sensiblement plus riche en sucre que le sérum normal. Des essais à blanc in vitro nous ont montré que le salicylate de sodium à doses certainement supérieures à celles qui peuvent se trouver dans le plasma après injection, n'intervient pas comme réducteur dans les conditions du dosage.

d) *Hémoglobine du sang total fluoré.* La teneur en hémoglobine du sang (Mirza) est diminuée après injection de salicylate de sodium.

e) *Teneur en eau*. La teneur en eau déterminée sur Mirza augmente après l'injection de salicylate de sodium.

f) *Chlore*. Le chlore ne subit aucune variation chez l'animal traité au salicylate.

g) *Phosphore acido-soluble*. Les résultats obtenus dans la détermination du phosphore acido-soluble des divers échantillons de sérum prélevés sur Mirza, montrent que l'injection de salicylate de sodium a déterminé chez ce chien une baisse très nette de cette forme de phosphore (30 % environ). Le taux de phosphore acido-soluble n'augmente pas 40 minutes après l'injection de salicylate.

h) *Potassium du sérum*. Le taux du potassium subit une légère diminution par suite de l'injection intraveineuse de salicylate de sodium.

i) *Viscosité à 26°*. La viscosité déterminée sur le sérum de Mirza ne varie pas après l'administration du salicylate de sodium.

j) *Degré d'aptitude du sérum à l'hydratation*. Les résultats obtenus dans les déterminations de la viscosité des sérums après chauffage sont tout à fait semblables sur les deux chiens : le salicylate de sodium administré par voie intraveineuse semble diminuer sensiblement l'aptitude à l'hydratation des protides du sérum ; les particules colloïdales retrouvent progressivement cette propriété, et le degré d'aptitude à l'hydratation est, après 40 minutes, très proche de sa valeur normale.

k) *Réserve alcaline du plasma oxalaté*. La réserve alcaline déterminée sur les deux chiens semble n'être pas modifiée ou n'être que très légèrement augmentée par l'injection de salicylate de sodium.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

Le salicylate de sodium administré par voie intraveineuse semble amener immédiatement après l'injection les modifications suivantes : baisse légère des protides, augmentation sensible des lipides (10 % environ), augmentation du glucose (peut-être causée par la saignée) ; la diminution de l'hémoglobine et l'augmentation de l'eau indiqueraient une légère dilution du sang ; le chlore et le potassium sont à peu près inchangés ; le phosphore acido-soluble a subi une baisse très nette (35 %) ; la viscosité n'a pas varié tandis que l'aptitude du sérum à l'hydratation a sensiblement diminué ; enfin, la réserve alcaline est légèrement augmentée ou reste invariable.

L'étude du sang recueilli 20 ou 40 minutes après l'injection de salicylate de sodium montre une composition du sang assez semblable à celle observée immédiatement après l'injection ; seule la viscosité des sérums chauffés, qui mesure le degré d'aptitude à l'hydratation, se rapproche de la valeur trouvée sur le sérum normal.

IV. Influence de l'injection intraveineuse de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium.

La solution injectée à l'animal est préparée par dissolution de la Théobromine dans l'eau à la faveur du salicylate de sodium : 1 gr. de Théobromine est dissous à chaud dans 250 cm³ de la solution de salicylate à 2 % ; la solution obtenue n'est stable que quelques heures ; on la prépare au moment de l'emploi et on l'injecte, après refroidissement, à rai-

son de 2 cm³ 5 par kg. qui contiennent 0 gr. 01 de Théobromine.

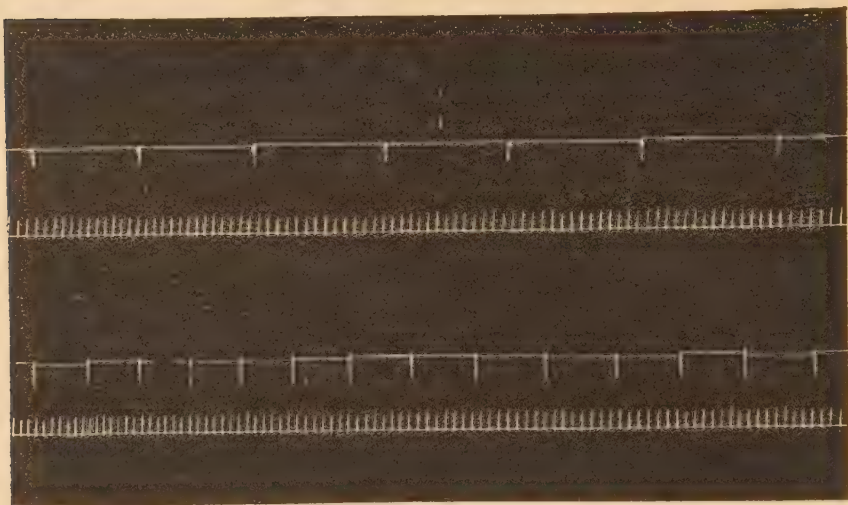
L'étude de l'influence de cette solution de Théobromine sur la composition du sang est précédée de deux expériences de diurèse destinées à apprécier l'intensité de l'effet diurétique de la Théobromine injectée à cette dose et sous cette forme.

Expériences de diurèse. Ces expériences réalisées sur le chien sont conduites suivant la technique rappelée au chapitre II. La solution de Théobromine dans le salicylate est injectée à raison de 2 cm³ 5 par kg. (0 gr. 01 de Théobromine). Nous exposons ci-dessous les protocoles expérimentaux suivis :

Chien 1, ♂ 19 kgs. On injecte dans la saphène externe dénudée 2 gr. 30 de chloralose dissous dans 200 cm³ d'eau. Lorsque l'endormissement est réalisé, on opère l'animal en vue de l'inscription de sa diurèse. L'inscription est commencée 35 minutes après l'opération, lorsque la diurèse est rétablie normalement. Après 5 minutes d'inscription de la diurèse normale, on injecte dans la saphène 50 cm³ de la solution de Théobromine ; l'augmentation de la diurèse est immédiate et intense ; l'élimination de l'urine est redevenue presque normale 15 minutes après l'injection.

L'examen du tracé montre que la diurèse normale consiste en l'élimination régulière de 2 gouttes d'urine par minute ; la diurèse s'accélère dès l'injection et 6 gouttes sont éliminées pendant la première minute qui suit l'injection ; le nombre de gouttes éliminées pendant les minutes successives sont : 15, 15, 9, 8, 5, 3 ; la diurèse continue au rythme de 3 gouttes par minute jusqu'à la fin de l'expérience, pendant 45 minutes.

Chien 2, ♂ 13 kgs. On injecte dans la saphène externe dénudée 1 gr. 50 de chloralose dissous dans 150 cm³ d'eau. Lorsque l'endormissement est réalisé, on opère l'animal en vue de l'inscription de sa diurèse ; l'inscription est commencée 30 minutes après l'opération lorsque la diurèse est rétablie normalement. Après 5 minutes d'inscription de la diurèse normale, on injecte dans la saphène 33 cm³ de la solution de Théobromine : l'augmentation de la diurèse est immédiate, puis celle-ci se ralentit ; elle est redevenue normale 10 minutes après l'injection.



L'examen du tracé montre que la diurèse normale consiste en l'élimination régulière de 5 gouttes d'urine par minute ; la diurèse s'accélère dès que la solution est injectée ; à partir de l'injection, les nombres de gouttes pendant les minutes successives sont : 8, 16, 15, 12, 9, 9, 9, 6, 6, 5, 5 ; la diurèse se maintient au rythme de 5 gouttes par minute jusqu'à la fin de l'expérience, pendant 30 minutes.

Les 2 fragments de tracé ci-dessus se rapportent à l'expérience que nous venons de décrire. Le fragment supérieur

montre la diurèse normale. Le fragment inférieur correspond à la 6^e minute après l'injection. Le temps est inscrit en secondes.

Ces deux expériences de diurèse montrent que la Théobromine dissoute dans le salicylate de sodium et injectée au chien par voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 01 par kg., produit une diurèse immédiate, intense et peu durable.

Les essais réalisés en vue de l'étude de l'influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium ont porté sur quatre chiens et ont consisté à effectuer un certain nombre de déterminations chimiques et physico-chimiques sur les échantillons de sang prélevés, comme il a été dit précédemment, avant et après injection de la solution de Théobromine. Cette solution a été injectée à la dose de 2 cm³ 5 par kg. qui contiennent 0 gr. 01 de Théobromine. On a laissé agir ce diurétique pendant des temps variables. Les protocoles expérimentaux sont décrits pour chaque expérience et sont suivis des résultats obtenus dans les différents essais.

1^o) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Gratchoun » ♂ 19 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte 50 cm³ de la solution de Théobromine dans le salicylate. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des échantillons de sang prélevés sur le chien normal et sur le chien ayant reçu l'injection, sont exposés dans le tableau V.

« *Djinko* » ♂ 14 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte 35 cm³ de la solution de Théobromine dans le salicylate. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection. On prélève une troisième fois 80 cm³, 20 minutes après l'injection, et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des échantillons prélevés sur le chien normal et sur le chien ayant reçu l'injection, sont exposés dans le tableau V.

« *Yocco* » ♂ 15 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte 38 cm³ de la solution de Théobromine dans le salicylate. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection. On prélève une troisième fois 80 cm³, 40 minutes après l'injection, et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des divers échantillons de sang sont exposés dans le tableau V.

« *Brutus* » ♂ 26 kgs. La première prise de sang normal est de 100 cm³. On injecte 65 cm³ de la solution de Théobromine dans le salicylate. Une deuxième prise de sang de 100 cm³ est effectuée 50 minutes après l'injection. On prélève une troisième fois 100 cm³, 1 h. 45 après l'injection, et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des divers échantillons de sang sont exposés dans le tableau V.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE
DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE THÉOBROMINE EN SOLU-
TION DANS LE SALICYLATE DE SODIUM.

Les déterminations dont les résultats sont mentionnés dans le tableau V ont été effectuées en suivant les techniques exposées au chapitre II. La comparaison de la composition du

TABLEAU V

Injections intraveineuses de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium.

	Protides	Lipides	Glucose	Créatinine	Hb	Eau	Cl	P acido-soluble	K	Viscosité à 26° sans chauff. apr. 1 h. à 63°	Réserve alcaline	Tension supert.
« Gratchoun »	Avant injection	67.1	11.54	0.21	—	114.5	803	—	0.2078	1.72	32.6	49.7
	immédiat. après	63.7	11.28	0.58	—	113.8	813	—	0.210	1.66	32.	53.7
« Djinko »	Avant injection	76.7	8.96	—	—	—	735	—	—	1.66	34.9	51
	immédiat. après	64.2	7.34	—	—	—	743	—	—	1.58	38.8	53.5
	20 min. après	64	8.92	—	—	—	748	—	—	1.60	30.4	53
« Yocco »	Avant injection	69	11.1	0.338	—	161	760	0.0262	0.212	1.70	40.7	68.8
	immédiat. après	64	11.48	0.443	—	—	—	0.0235	0.190	1.65	44.6	68
	40 min. après	62.64	11.58	0.483	—	148	775	0.022	0.176	1.60	37.5	61.8
« Brutus »	Avant injection	66.1	9.58	0.98	0.020	—	795	—	—	1.71	31.2	59.4
	50 min. après	64.6	8.84	0.79	0.030	—	799	—	—	1.68	38	63.8
	1 h. 45 après	66.8	9.76	0.99	0.025	—	790	—	—	1.75	28.8	64.5

sang avant et après les injections montre certaines variations de quelques éléments organiques et inorganiques du sang : mais, comme nous l'avons fait observer ci-dessus, le traitement au salicylate de sodium pratiqué dans de semblables conditions, amène des variations de la composition du sang (dont sont responsables à la fois le salicylate et la saignée elle-même) ; il doit être tenu compte de ces variations dans l'interprétation des résultats obtenus au cours des expériences que nous venons de décrire. L'examen simultané du tableau IV et du tableau V permet de noter des modifications apportées par la Théobromine dans la teneur du sang en certains éléments.

a) *Protides du sérum*. La Théobromine injectée par voie intraveineuse sous forme de solution dans le salicylate de sodium, a une action qui s'ajoute à celle du salicylate de sodium seul : immédiatement après l'injection, elle accentue la diminution des protides que l'on avait constatée avec le salicylate ; cette diminution atteint 18 % chez Djinko ; de plus, cette teneur demeure plus longtemps inférieure à la normale.

b) *Lipides du sérum*. Les lipides dont le taux augmente par injection de salicylate sont diminués par la Théobromine de 8 à 20 % ; toutefois, les résultats obtenus sur Yocco montrent une très légère augmentation.

c) *Glucose du plasma*. La Théobromine produit nettement dans deux cas une augmentation du taux du glucose ; cette augmentation semble être supérieure à celle observée dans le cas de l'injection de salicylate de sodium seul. Des essais à blanc effectués in vitro avec la solution de Théobromine dans le salicylate, en employant des quantités certainement supérieures à celles qui peuvent se trouver dans le plasma

après injection, nous ont montré que cette solution ne produisait pas de réduction de l'iodomercurate dans les conditions du dosage.

d) *Hémoglobine du sang total fluoré*. On observe une légère diminution de l'hémoglobine, de même ordre que celle produite par l'injection de salicylate de sodium seul.

e) *Eau*. La teneur en eau du sang total fluoré indique une dilution semblable à celle trouvée dans les expériences au salicylate de sodium.

f) *Chlore du sérum*. Il est inchangé, comme le montrent les dosages pratiqués sur tous les chiens.

g) *Phosphore acido-soluble*. Le taux du phosphore acido-soluble est très fortement diminué par l'injection de salicylate de sodium ; il l'est beaucoup moins par injection de la solution de Théobromine dans le salicylate ; la Théobromine semblerait donc augmenter le phosphore acido-soluble du sérum.

h) *Potassium du sérum*. Les variations observées sont faibles et inconstantes.

i) *Viscosité des sérums*. La viscosité à 26° est sensiblement diminuée par la Théobromine, ce qui correspond à la baisse du taux des protides.

j) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. La diminution que subit l'aptitude à l'hydratation sous l'influence de l'injection intraveineuse de salicylate semble n'être pas accentuée par la Théobromine.

k) *Réserve alcaline*. Après injection intraveineuse de la solution de Théobromine dans le salicylate de sodium, la réserve alcaline du plasma ne varie pas immédiatement ou

augmente, ce qui semble dû au salicylate, mais elle diminue par la suite d'une façon nette (jusqu'à 15 % chez Djinko 20 minutes après l'injection).

1) *Tension superficielle*. Dans trois cas sur quatre, la tension superficielle est augmentée par la Théobromine.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

L'étude des variations de la composition du sang consécutives à l'administration intraveineuse de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium et la comparaison avec les variations produites par l'injection, dans les mêmes conditions, de salicylate de sodium seul, permettent de constater que la Théobromine accentue les modifications observées après action du salicylate seul. Nous signalons à ce propos que, d'après VIETH et LEUBE, l'addition de salicylate à la Théobromine détermine une potentialisation de l'effet de ce diurétique.

Dans nos expériences, la Théobromine elle-même semble diminuer la teneur en protides du sérum, ce qui confirme la dilution du sang signalée par GRUNWALD et par NONNENBRUCH. Elle provoque une diminution sensible des lipides. L'hyperglycémie observée est en accord avec les résultats obtenus par SENG. La baisse de la viscosité déterminée par la Théobromine confirme la classification de NEUCHLOSS. Enfin, la Théobromine ne paraît pas accentuer la diminution du degré d'aptitude à l'hydratation causée par le salicylate de sodium et elle diminue sensiblement la réserve alcaline, un certain temps après l'injection.

C. — CONCLUSIONS

La comparaison des deux séries de résultats correspondant aux deux modes d'administration de la Théobromine montre que ce diurétique détermine des variations très différentes de la composition du sang suivant qu'il est administré par voie buccale (en nature) ou par voie intraveineuse (en solution dans le salicylate de sodium). La voie buccale est celle utilisée pour obtenir chez l'homme l'effet diurétique de ce purique ; de plus, dans ce cas seulement, la Théobromine est administrée seule ; il nous paraît donc plus juste de retenir surtout les variations observées après administration, chez le chien, de la Théobromine par la voie buccale.

D'une façon générale, les travaux les plus récents permettaient de retenir la notion suivante : l'administration de Théobromine provoque, à côté de son action rénale, une légère hydrémie et une chlorémie préalables à la diurèse ; celle-ci devient une conséquence de cette variation de la composition du sang.

Les travaux que nous avons effectués montrent qu'administrée par voie buccale, la Théobromine produit une concentration du sang (diminution de l'hydrémie, hyperprotidémie) et une augmentation plus considérable de la concentration du sérum en électrolytes (Cl, Na). D'autre part, l'aptitude des protides du sérum à l'hydratation, est très augmentée. Ces résultats paraissent, partiellement au moins, en contradiction avec les notions récemment acceptées. Il nous faut cependant tenir compte que nos expériences n'ont été effec-

tuées que sur des chiens normaux sur lesquels on n'avait observé aucune lésion rénale ; il serait intéressant de faire la même étude sur des animaux atteints de néphrites de nature diverse.

CHAPITRE V

Etude de l'influence du Neptal sur la composition du sang

Le Neptal a été administré aux chiens en une seule dose, soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire. Nous avons dans les deux cas essayé des doses variables. La sensibilité au Neptal administré par voie intraveineuse est très irrégulière ; de plus, des doses supérieures à 0 cm³ 10 de soluté par kilog d'animal, très facilement supportées par voie intramusculaire, se montrent souvent toxiques lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse ; enfin, la voie intramusculaire étant celle utilisée, chez l'homme, c'est à cette voie que nous avons eu recours dans le plus grand nombre de nos expériences.

Comme pour l'étude de l'action de la Théobromine, nos essais ont consisté à effectuer, suivant les techniques précédemment décrites, des prises de sang, d'une part sur l'animal normal, d'autre part sur l'animal qui reçoit des doses variables de Neptal, et à comparer la composition des divers échantillons de sang ainsi prélevés.

Notre étude a été précédée, dans chaque cas, par des expériences de diurèse où le Neptal a été administré dans les mêmes conditions que celles réalisées au cours de l'étude chimique et physico-chimique.

A. — ADMINISTRATION DU NEPTAL PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Nous avons commencé par injecter à l'animal de fortes doses de Neptal en vue d'observer sur le sang des changements plus nets. Dans nos premières expériences, le Neptal fut injecté à une dose supérieure à 0 cm³ 10 de soluté par kg. ; ces doses ont entraîné la mort de l'animal ; la dose de 0 cm³ 10 de soluté par kg. s'est montrée irrégulièrement toxique suivant les animaux. Des doses inférieures furent alors injectées.

Nos expériences ont consisté à effectuer sur le sang normal et sur le sang prélevé après l'injection du Neptal, un certain nombre de déterminations physiques et physico-chimiques qui ont porté sur le sang total, le plasma et le sérum ; les techniques utilisées sont celles exposées au chapitre II.

I. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Neptal à doses toxiques.

Chez trois chiens, la mort a suivi l'injection de doses de soluté supérieures à 0 cm³ 10 par kilog d'animal, mais on a pu effectuer une prise de sang immédiatement après l'injection.

Nous exposons ci-dessous les protocoles expérimentaux suivis et les résultats des déterminations effectuées sur le sang des chiens ayant servi à cette étude.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Ranca » ♂ 24 kgs 500. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On injecte dans la veine saphène 7 cm³ 5 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection et permet de recueillir 30 cm³ de sang avant la mort de l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des deux échantillons de sang sont exposés dans le tableau VI.

« Athos » ♂ 26 kgs 200. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On injecte dans la saphène 2 cm³ 5 de soluté de Neptal dilués dans 10 cm³ de sérum physiologique. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection et permet de recueillir 50 cm³ de sang avant la mort de l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des deux prises de sang sont exposés dans le tableau VI.

« Rip » ♂ 12 kgs 100. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte dans la saphène 2 cm³ 5 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang est effectuée immédiatement après l'injection et permet de recueillir 30 cm³ de sang avant la mort de l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et le sérum provenant des deux échantillons de sang sont exposés dans le tableau VI.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE
DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE DOSES TOXIQUES DE
NEPTAL.

Dans les déterminations effectuées sur le sang des animaux précédents, nous avons utilisé les méthodes précédemment décrites. La comparaison de la composition du sang, avant et après l'injection, montre certaines variations de quelques éléments organiques et inorganiques (Tableau VI).

a) *Protides du sérum*. Le taux des protides est diminué dans le cas de Athos ; il est augmenté chez Rip ; cette augmentation est peut-être plus considérable que ne le montrent les chiffres car la saignée pratiquée sur ce chien de 12 kilogs tend à faire baisser le taux des protides (voir chapitre III).

b) *Lipides du sérum*. L'injection intra-veineuse effectuée sur Athos produit une légère baisse des lipides, alors que sur Rip elle produit une augmentation considérable de leur teneur (50 %).

c) *Cholestérol du sérum*. Le cholestérol déterminé chez Athos est diminué par le Neptal qu'on lui a injecté par voie intra-veineuse.

d) *Hémoglobine*. L'hémoglobine a légèrement diminué dans le sang de Rip après l'injection.

e) *Eau du sang total*. La teneur en eau du sang total de Athos est diminuée par l'injection intraveineuse de Neptal. En ce qui concerne Rip, il y a une légère hydrémie qui semble d'ailleurs inférieure à celle due à la saignée. Le Neptal aurait donc provoqué, chez ce chien, comme chez Athos, une légère concentration du sang.

f) *Chlore du sérum*. Le chlore subit une diminution de concentration (10 %) dans le sérum de Athos, après l'injection intraveineuse toxique de Neptal. Cette diminution est d'autant plus remarquable que le soluté injecté a introduit du chlorure d'ammonium et qu'on l'a administré en même temps que du sérum physiologique.

g) *Sodium du sérum*. L'injection du Neptal provoque une diminution légère du taux du sodium, alors qu'elle en a introduit sous forme de chlorure de sodium de l'eau physiologique.

h) *Viscosité à 26°*. La viscosité du sérum, diminuée chez Athos, à peu près invariée chez Rip, augmente sensiblement chez Ranca, ce qui indiquerait, dans le cas de ce chien, une concentration du sang en protides.

i) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. Les mesures de viscosité effectuées après refroidissement sur les sérums chauffés une heure à 63°, montrent une augmentation très sensible de l'aptitude à l'hydratation, qui se manifeste aussi nettement sur les trois chiens.

3°) RÉSUMÉ DES RÉSULTATS.

L'injection intraveineuse de doses toxiques de Neptal entraîne des variations irrégulières des protides et des lipides ; dans l'ensemble, la concentration du sang est augmentée, mais il y a diminution des électrolytes (Cl, Na) ; après ces injections toxiques, le degré d'aptitude du sérum à l'hydratation augmenté, dans tous les cas, d'une façon très nette.

II. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Neptal à doses non toxiques.

Cette étude, dans laquelle les doses de Neptal injectées sont de 0 cm³ 05 à 0 cm³ 10 de soluté de Neptal par kilog, est précédée d'une expérience de diurèse destinée à mettre en évidence l'effet diurétique du Neptal à cette dose.

Expérience de diurèse. Cette expérience est réalisée chez le chien suivant la technique indiquée au chapitre II.

Chien ♂ 10 kgs. On injecte dans la saphène externe dénudée 1 gr. 20 de chloralose dissous dans 120 cm³ d'eau. Lorsque l'endormissement est réalisé, on opère l'animal en vue de l'inscription de sa diurèse. L'inscription de la diurèse normale est commencée 45 minutes après l'opération ; la diurèse est lente mais régulière. Après 10 minutes d'inscription de la diurèse normale, on injecte dans la saphène 0 cm³ 5 de Neptal dilués dans 10 cm³ d'eau physiologique : la diurèse est d'abord inhibée, puis reprend et s'accélère.

L'examen du tracé montre que la diurèse normale consiste en l'élimination de 3 gouttes d'urine en 5 minutes ; les nombres de gouttes éliminées pendant les périodes successives de 5 minutes, sont, à partir de l'injection : 0, 2, 3, 3, 7, 7, 10, 10, 10. L'injection intraveineuse de Neptal a d'abord provoqué une inhibition de la diurèse qui est sensiblement accélérée par la suite ; le débit urinaire a triplé sous l'influence du Neptal. Cette inhibition a été constatée par KAYSER, dans un certain nombre d'expériences où le Neptal est injecté par voie intraveineuse. KAYSER a observé que cette inhibition ne se produit pas régulièrement ; quand elle se produit, elle s'é-

tablit un temps variable après l'injection et sa durée est également variable ; elle est suivie, soit d'une diurèse normale ou inférieure à la normale, soit d'une diurèse abondante qui s'établit plus ou moins longtemps après l'injection ; enfin, parfois, l'anurie demeure totale.

Devant des résultats aussi variables et incohérents, nous n'avons pas tenu compte de cette inhibition pour la conduite de nos expériences sur les variations de la composition du sang sous l'influence de l'injection intraveineuse de Neptal ; c'est également une des raisons pour lesquelles nous n'avons pas insisté sur l'étude de l'influence du Neptal administré par cette voie.

Les essais effectués en vue de l'étude des variations que l'injection intraveineuse de Neptal, à dose modérée, peut déterminer dans la composition du sang, ont été réalisés sur trois chiens chez lesquels la prise de sang normal est suivie de l'injection de Neptal ; une deuxième prise de sang est effectuée après l'injection, et parfois une troisième. Sur les divers échantillons de sang ainsi prélevés, un certain nombre de déterminations chimiques et physico-chimiques sont réalisées à l'aide des techniques précédemment décrites. Nous exposons ci-dessous les protocoles expérimentaux et les résultats obtenus.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Rino » ♂ 26 kgs 200. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte dans la saphène 2 cm³ 5 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection. On fait un troisième prélèvement 15 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sérum provenant des divers échantillons de sang sont exposés dans le tableau VI.

« Vainqueur » ♂ 27 kgs. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte dans la saphène 1 cm³ 5 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et le sérum des deux échantillons de sang, sont exposés dans le tableau VI.

« Sap » ♂ 21 kgs 500. La première prise de sang normal est de 80 cm³. On injecte dans la saphène 1 cm³ 5 de soluté de Neptal dilués dans 10 cm³ de sérum physiologique. Une deuxième prise de sang de 80 cm³ est effectuée immédiatement après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et le sérum des deux échantillons de sang, sont exposés dans le tableau VI.

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE DE L'INJECTION INTRA VEINEUSE DE DOSES MODÉRÉES DE NEPTAL.

L'examen du tableau VI permet d'observer quelques variations dans la teneur du sang en certains éléments organiques et inorganiques.

a) *Protides du sérum.* Le taux des protides est diminué dans tous les cas (3 à 6 %). Sa valeur déterminée sur le sérum de Rino 15 minutes après l'injection est la même que celle trouvée immédiatement après l'injection.

b) *Lipides du sérum.* Les lipides subissent, sous l'influence de l'injection de Neptal, des variations inconstantes : ils aug-

TABLEAU VI

Injections intraveineuses de Neptal.

		Protides	Lipides	Cholestérol	Hb	Eau	Cl	Na	Viscosité à 26°	
									sans chauffage	après 1 h. à 63°
« Athos »	Avant injection	71.7	5.7	1.15	—	791	4.13	3.32	1.65	3.06
	Après injection	68.4	4.9	1	—	789	3.54	3.26	1.56	4
« Ranca »	Avant injection	—	—	—	—	783	—	—	1.52	2.16
	Après injection	—	—	—	—	772	—	—	1.65	3
« Rip »	Avant injection	63.04	6.7	—	123.8	768	—	—	1.67	2.55
	Après injection	64.28	10.34	—	117	776	—	—	1.65	3.38
« Rino »	Avant injection	70.4	4.3	—	—	—	3.91	3.155	1.72	2.88
	immédiat. après	67.3	4.24	—	—	—	3.96	3.02	1.68	2.48
	15 min. après	67.1	4.36	—	—	—	4.03	3.184	1.65	2.70
« Vainqueur »	Avant injection	73.2	11.5	—	145.4	776	4.15	3.278	1.85	3.51
	immédiat. après	71.2	11.96	—	145	777	4.17	3.252	1.84	3.17
« Sap »	Avant injection	68.2	9.54	—	123.8	791	4.28	—	1.78	2.68
	immédiat. après	64.2	8.58	—	122.5	794	4.28	—	1.74	2.63

mentent après l'injection chez Vainqueur et diminuent chez Rino et Sap, très sensiblement chez ce dernier.

c) *Hémoglobine*. Le Neptal, aux doses injectées à Vainqueur et à Sap, ne provoque pas de variation sensible du taux de l'hémoglobine du sang.

d) *Eau du sang total*. La détermination de la teneur en eau montre une très légère dilution du sang.

e) *Chlore du sérum*. L'injection de Neptal introduit du chlore sous forme de chlorure d'ammonium ; de plus, le sérum est quelquefois dilué dans de l'eau physiologique ; nous avons tout de même pratiqué des dosages de chlore parce que nous avons trouvé, dans un cas d'injection intraveineuse toxique de Neptal (Athos), une diminution du taux du chlore du sérum, malgré l'introduction du chlore par injection. Les résultats obtenus dans les dosages de chlore pratiqués pour Rino, Vainqueur et Sap montrent une légère augmentation du chlore ; celle-ci, d'après ce que nous venons de dire, n'est d'aucun intérêt.

f) *Sodium du sérum*. Les teneurs du sodium déterminées dans le cas de Rino et de Sap sont légèrement diminuées après l'injection intraveineuse de doses modérées de Neptal ; de plus, 15 minutes après l'injection, le taux du sodium est remonté au-dessus de la valeur normale (Rino).

g) *Viscosité des sérums à 26°*. Les viscosités subissent, après l'injection de Neptal telle qu'elle a été pratiquée sur Rino, Sap et Vainqueur, une légère diminution qui se trouve en rapport avec la baisse du taux des protides.

h) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. On peut observer, sur les trois chiens, une baisse sensible de la viscosité des sérums après chauffage et

refroidissement ; cette baisse est particulièrement accentuée dans le cas de Rino ; de plus, chez ce chien, l'aptitude du sérum à l'hydratation s'est, 15 minutes après l'injection, rapprochée de celle du sérum normal.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

L'influence de l'injection intraveineuse de doses moyennes de Neptal sur la composition du sang se manifeste par les variations de quelques éléments. On constate une diminution régulière et sensible des protides du sérum qui persiste encore 15 minutes après l'injection. Une baisse des protides consécutive à l'injection de Novasurol est signalée dans les premiers travaux de SAXL et HEILIG [a] et se retrouve dans les résultats de BOHN [a] [b]. Les variations des lipides sont inconstantes et négligeables. L'hémoglobine, l'eau, le chlore et le sodium ne subissent pas de changement appréciable de concentration. La viscosité des sérums non chauffés diminue faiblement. Enfin, nous trouvons, après injection, une diminution sensible du degré d'aptitude des protides à l'hydratation, fait déjà observé par BLEYER ; après 15 minutes, l'aptitude à l'hydratation a presque retrouvé sa valeur initiale.

B. — ADMINISTRATION DE NEPTAL PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

Les expériences réalisées en vue d'étudier les variations de la composition du sang que l'injection intramusculaire de Neptal-est susceptible de provoquer, ont consisté à effectuer un certain nombre de dosages chimiques et de déterminations physico-chimiques, d'une part sur le sang de l'animal

normal, d'autre part sur le sang prélevé un certain temps après l'injection de Neptal. Les prises de sang et les diverses déterminations sont effectuées suivant les techniques physiologiques, chimiques et physico-chimiques exposées au chapitre II.

Les doses, toujours injectées en une seule fois, sont comprises entre 0 cm³ 07 et 0 cm³ 12 du soluté de Neptal ; ce sont des doses supérieures à celles généralement injectées chez l'homme ; elles ne sont pas toxiques pour le chien ; LAFFONT a montré que cet animal supporte des doses très élevées de Neptal et il en injecte jusqu'à 1 cm³ 5 à un chien de 5 kgs.

Avant d'entrer dans les détails des conditions dans lesquelles ont été réalisées les expériences effectuées en vue de notre étude, nous allons décrire une expérience préliminaire, destinée à mettre en évidence l'effet diurétique de l'injection de Neptal à une dose de l'ordre de celles que nous avons fixées dans nos recherches.

Expérience de diurèse. La technique utilisée pour l'étude de la diurèse a été décrite au chapitre II.

Chien ♂ 17 kgs. On injecte dans la saphène externe dénudée 2 gr. de chloralose dissous dans 200 cm³ d'eau. Lorsque l'endormissement est réalisé, on opère l'animal en vue de l'inscription de sa diurèse. L'inscription est commencée 45 minutes après l'opération, lorsque la diurèse est normalement rétablie. Après 10 minutes d'inscription de la diurèse normale, on fait une injection intramusculaire de 2 cm³ de soluté de Neptal et l'on continue l'inscription.

L'examen du tracé montre que la diurèse normale élimine 7 gouttes d'urine en 8 minutes ; pendant les 24 minutes qui

suivent l'injection, la vitesse d'excrétion n'est pas sensiblement augmentée : 25 gouttes en 24 minutes ; pendant les périodes suivantes de 8 minutes, les nombres de gouttes sont successivement : 11, 13, 13, 13, 15, 15, 14, 12. L'injection intra-musculaire de Neptal a déterminé une diurèse qui a débuté 25 minutes après l'injection ; la diurèse est maxima environ une heure après l'injection ; le volume urinaire est alors le double de celui éliminé à l'état normal pendant le même temps.

Les essais effectués dans l'étude de l'influence de l'injection intramusculaire de Neptal sur la composition du sang, ont porté sur un certain nombre d'animaux, les doses de Neptal injecté et le temps pendant lequel on a laissé agir ce diurétique ayant été variables. Nous avons injecté des doses différentes (de 0 cm³ 07 à 0 cm³ 12 de soluté), en vue d'établir s'il existe quelque rapport entre les doses injectées et les variations observées dans la composition du sang ; entre les limites où nous nous sommes placés, les variations semblent ne pas dépendre de la dose injectée.

La plupart des expériences de cette série n'ont pu être effectuées que sur des chiens de poids peu élevé ; un certain nombre d'animaux sur lesquels nous avons expérimenté ne pesaient pas plus de 10 kgs. Comme nous l'avons exposé, les prises de sang que notre étude nécessite provoquent sur ces chiens des variations très sensibles de la composition du sang ; nous tenons compte de ces variations en comparant les résultats obtenus après injection de Neptal à ceux exposés au chapitre III, dans lequel nous avons relaté des expériences témoins où des saignées sont effectuées dans des conditions analogues.

Nous allons exposer les protocoles expérimentaux suivis

dans chaque cas. Nous examinerons ensuite les variations de la composition du sang observées dans ces expériences.

1°) PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX.

« Museau » ♂ 26 kgs. La première prise de sang normal est de 100 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ 8 de soluté de Neptal. La deuxième prise de sang de 100 cm³ est effectuée 35 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux échantillons de sang sont exposés dans le tableau VII.

« Rac » ♂ 25 kgs. La première prise de sang normal est de 100 cm³. On pratique l'injection intramusculaire de 1 cm³ 5 de soluté de Neptal. La deuxième prise de sang de 100 cm³ est effectuée 30 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats des déterminations effectuées sur le sang total et le sérum provenant des deux prélèvements de sang sont exposés dans le tableau VII.

« Toky » ♀ 15 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ 5 de soluté de Neptal. La deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 30 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements sont exposés dans le tableau VII.

« Saïda » ♀ 6 kgs. La première prise de sang normal est de 30 m³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ de soluté de Neptal. La deuxième prise de sang de 30 cm³ est effectuée 30 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Le sérum provenant des deux prélèvements est employé à déterminer le taux d'urée ; les résultats obtenus sont exposés dans le tableau VII.

« Rita » ♀ 7 kgs 500. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On fait une injection intramusculaire de 0 cm³ 85 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 60 cm³ est effectuée 35 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats des déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements de sang sont exposés dans le tableau VII.

« Tyran » ♂ 7 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On fait une injection intramusculaire de 0 cm³ 8 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 60 cm³ est effectuée 40 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats des déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements de sang sont exposés dans le tableau VII.

« Jaunette » ♀ 9 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On fait une injection intramusculaire de 0 cm³ 80 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 60 cm³ est effectuée 45 minutes après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats des déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements de sang sont exposés dans le tableau VII.

« Domino » ♂ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang est effectuée une heure après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements sont exposés dans le tableau VII.

« Bobette » ♀ 12 kgs. La première prise de sang normal est de 60 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ 1 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 30 minutes après l'injection. Enfin, on prélève à nouveau 50 cm³ de sang 5 heures après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le plasma et le sérum provenant des divers prélèvements de sang sont exposés dans le tableau VIII.

« Marquise » ♀ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 30 minutes après l'injection. Enfin, on prélève à nouveau 50 cm³ de sang 5 heures après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total, le plasma et le sérum provenant des divers échantillons de sang sont exposés dans le tableau VIII.

« Frisé » ♂ 9 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 5 heures après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le plasma et le sérum provenant des deux prélèvements sont exposés dans le tableau VIII.

« Azor » ♂ 10 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On fait une injection intramusculaire de 1 cm³ de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 5 heures après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et le sérum provenant des deux prélèvements sont exposés dans le tableau VIII.

« Neuville » ♂ 8 kgs. La première prise de sang normal est de 50 cm³. On fait une injection intramusculaire de 0 cm³ 9 de soluté de Neptal. Une deuxième prise de sang de 50 cm³ est effectuée 5 heures après l'injection et l'on sacrifie l'animal.

Les résultats obtenus dans les déterminations effectuées sur le sang total et le plasma provenant des deux prélèvements sont exposés dans le tableau VIII.

TABLEAU VII

Injections intramusculaires de Neptal.

	Protides	Lipides	Cholestérol	Glucose	Urée	Acide urique	Eau	Cl	P acide-soluble	Na	Ca	Viscosité à 26°		Réserve alcaline	Tension superficielle	Sédimentation
												sans chauff.	apr. 1 h. à 63°			
« Museau »	Av. inj.	77.5	13.16	1.50	0.49	—	784	3.87	—	3.28	0.0975	1.84	2.92	37.7	49.7	5.1
	35 m. apr.	81.4	13.38	1.57	0.49	—	780	3.91	—	3.23	0.091	1.90	3.68	24.8	51.2	2.5
« Rac »	Av. inj.	69.2	8.52	—	—	—	787	4.19	—	—	—	1.75	2.46	—	—	—
	30 m. apr.	68.4	8.90	—	—	—	788	4.17	—	—	—	1.71	3.41	—	—	—
« Toky »	Av. inj.	67.8	14.32	—	0.431	—	785	—	0.044	—	—	—	2.48	34	54.4	—
	30 m. apr.	69	15.32	—	0.442	—	780.7	—	0.056	—	—	—	2.48	29.4	55.5	—
« Saïda »	Av. inj.	—	—	—	0.212	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	30 m. apr.	—	—	—	0.223	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
« Rita »	Av. inj.	—	—	—	0.282	—	774	—	—	3.33	—	—	2.54	46	56.4	—
	35 m. apr.	—	—	—	0.271	—	780.5	—	—	3.23	—	—	2.35	41.4	55.7	—
« Tyran »	Av. inj.	70.96	11.6	1.77	—	—	775	—	—	—	—	—	2.34	41.85	—	0.9
	40 m. apr.	66.8	13.4	1.65	—	—	775	—	—	—	—	—	2.30	31.95	—	1.8
« Jaunette »	Av. inj.	72.4	9.7	—	0.71	—	772	3.94	—	3.10	—	—	2.78	39.56	—	1.1
	45 m. apr.	67.4	10.6	—	0.77	—	777	4.06	—	3.06	—	—	2.81	37.7	—	0.9
« Domino »	Av. inj.	66.94	15.9	1.65	—	—	796	—	0.056	—	—	—	3.50	44.1	54.2	—
	1 h. après	65.4	17.9	3.25	—	—	802	—	0.076	—	—	—	3.40	39.5	55.7	—

TABLEAU VIII
Injections intramusculaires de Neptal.

Injections intramusculaires de Neptal.

	Protides	Lipides	Cholestérol	Eau	Cl	P acido- soluble	Na	Ca	Viscosité à 26°		Réserve alcaline	Tension superf.	Sédimen- tation
									sans chauff.	apr. 1 h. à 63°			
" Bobette "	Avant injection	75.5	10.74	—	—	0.044	—	0.100	1.74	2.95	44.1	63	—
	30 min. après	75.6	10.86	—	—	0.063	—	0.089	1.75	3.8	39.1	59	—
	5 h. après	71	10.78	—	—	0.070	—	0.095	1.68	3.71	37.8	60	—
" Marquise "	Avant injection	57.9	7.26	—	802	3.98	—	0.095	—	2.20	39.6	—	—
	30 min. après	57.8	7.8	—	803	4.03	—	0.093	—	2.15	39.6	—	—
	5 h. après	56.5	7.2	—	813	3.97	—	0.096	—	2.05	39.5	—	—
" Frisé "	Avant injection	69.4	13.08	1.66	—	0.050	—	0.099	—	2.64	43.2	46.6	—
	5 h. après	68.24	9.54	1.50	—	0.057	—	0.096	—	2.65	41.8	54.45	—
" Azor "	Avant injection	—	—	—	764	4.13	3.23	—	—	2.91	42.3	—	1.5
	5 h. après	—	—	—	774	4.07	3.12	—	—	2.72	36	—	3
" Neuville "	Avant injection	—	—	—	799.1	—	—	—	—	—	38.6	—	1.4
	5 h. après	—	—	—	790	—	—	—	—	—	34.5	—	3

2°) VARIATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG SOUS L'INFLUENCE
DE L'INJECTION INTRAMUSCULAIRE DE NEPTAL.

L'examen des tableaux VII et VIII, où sont consignés les résultats des dosages et mesures réalisés en suivant les techniques décrites au chapitre II, permet d'observer des variations de la composition du sang après l'injection de Neptal. Comme nous l'avons fait observer, les résultats obtenus sur des chiens de petite taille ne peuvent être interprétés qu'en tenant compte de ceux obtenus dans l'étude de l'influence des saignées modérées (voir chapitre III et tableau I : Joky, Noirod, Blanchet).

a) *Protides*. Le taux des protides du sérum est réellement augmenté chez Museau (6 %) et Toky (3,5 %) ; chez les autres chiens, qui sont tous de petite taille, on observe, soit que la teneur de protides n'est pas changée (Bobette et Marquise 30 minutes après l'injection), soit que sa diminution est moindre que celle provoquée par des saignées analogues pratiquées sur des chiens ne recevant pas de Neptal. Le Neptal semble donc, dans tous les cas, augmenter les protides du sérum ; cette augmentation est moins sensible 5 heures après l'injection.

b) *Lipides du sérum*. Les lipides ont augmenté, dans huit cas sur les neuf expériences où leur dosage fut effectué. Cette augmentation est généralement comprise entre 5 et 15 %.

c) *Cholestérol*. Chez Museau, où la saignée ne doit pas avoir une grande influence (ce chien pèse 26 kgs), la teneur du sérum en cholestérol augmente après l'injection ; chez les autres chiens, le taux du cholestérol diminue, mais la

diminution est moins sensible (8 à 10 %) que celle produite par la saignée seule (15 %). Des expériences témoins nous ont permis de constater que le Neptal ne colore pas le réactif utilisé pour le dosage colorimétrique du cholestérol.

d) *Glucose du plasma*. La teneur du glucose dans le plasma ne varie pas sensiblement sous l'influence de l'injection intramusculaire de Neptal.

e) *Urée*. Le taux de l'urée du sérum déterminé sur trois chiens subit des variations faibles et irrégulières.

f) *Acide urique*. Chez Museau, l'acide urique du sérum a très sensiblement augmenté. Nous avons vérifié que le Neptal ne donne pas de coloration avec le réactif phosphotungstique qui permet de doser l'acide urique.

g) *Teneur en eau du sang total*. L'injection intramusculaire du Neptal provoque, chez Museau, Toky et Neuville, une diminution de l'eau du sang. En ce qui concerne les autres chiens, il semble que le Neptal diminue l'hydrémie causée par la saignée ; donc l'action du Neptal se traduirait par une légère concentration du sang.

h) *Chlore du sérum*. L'injection de soluté de Neptal introduit du chlore sous forme de chlorure d'ammonium. Nous avons quelquefois effectué ce dosage, dans le but d'observer si le Neptal ne provoque pas une diminution de la concentration de cet élément dans le sérum (comme cela se produit lorsque le Neptal est injecté par voie intraveineuse à dose toxique) ; nous avons le plus souvent constaté une très légère augmentation, qui ne présente aucun intérêt après l'injection de petites quantités de chlorure d'ammonium.

i) *Phosphore acido-soluble du sérum*. Le taux de cette forme de phosphore, dans tous les cas où il a été dé-

terminé, subit, sous l'influence de l'injection de Neptal, une augmentation considérable (15 à 40 %). Une opération semblable à celle réalisée pour doser cette forme de phosphore ne donne aucune coloration lorsqu'elle est effectuée à blanc sur le soluté de Neptal.

j) *Sodium du sérum*. Les résultats obtenus montrent une baisse légère de la natrémie.

k) *Calcium*. L'injection intramusculaire de Neptal détermine une diminution sensible du taux du calcium du sérum (11 % chez Bobette), surtout accentuée 30 minutes après l'injection ; la calcémie croît après 5 heures (Marquise, Bobette).

l) *Viscosité à 26°*. La viscosité du sérum de Museau a augmenté après l'injection, suivant en cela le taux des protides.

m) *Degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum*. Les sérums de Museau, Rac, Bobette subissent une augmentation considérable de l'aptitude à l'hydratation : la viscosité, après 1 heure de chauffage à 63° et refroidissement, passe de 2,92 à 3,68 chez Museau, de 2,46 à 3,41 chez Rac, de 2,95 à 3,8 chez Bobette, sur lequel, cependant, la saignée seule aurait une influence inverse. Pour les autres chiens de petite taille, on constate que l'injection de Neptal ne produit pas de changement du degré de l'aptitude à l'hydratation ou provoque de très légères baisses de la viscosité des sérums chauffés ; si l'on tient compte que les saignées de même ordre que celles effectuées dans ces expériences déterminent à elles seules une diminution sensible de la viscosité des sérums chauffés, on peut conclure que, dans tous les cas, le Neptal administré par voie intramusculaire augmente le degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum.

n) *Réserve alcaline.* La réserve alcaline diminue dans tous les cas, après injection de Neptal ; le chlorure d'ammonium, dont l'injection produit toujours une baisse de la réserve alcaline, comme l'a signalé HALDANE, et comme nous l'avons constaté, pourrait contribuer faiblement à cette variation ; mais nous avons constaté que la baisse provoquée par l'injection de chlorure d'ammonium (à dose plus élevée que celle introduite par le soluté de Neptal) se manifeste nettement après injection, mais disparaît assez rapidement. Au contraire, dans les expériences où l'on injecte le Neptal, cette baisse de la réserve alcaline est très accentuée 30 minutes après l'injection et demeure encore 5 heures plus tard.

c) *Tension superficielle.* L'injection de Neptal détermine une augmentation légère et assez régulière de la tension superficielle du sérum.

p) *Vitesse de sédimentation du sang total.* Les variations observées sont tout à fait inconstantes ; le sens même de la variation de la vitesse de sédimentation change avec l'expérience considérée.

3°) RÉSUMÉ ET DISCUSSION.

L'examen de l'ensemble des résultats obtenus permet de faire les observations suivantes :

L'injection intramusculaire de Neptal produit, après une demi-heure, des modifications intéressantes de la composition du sang qui persistent un certain temps. Ces modifications se manifestent, sur des chiens de poids élevé, par des variations absolues consécutives à l'injection. Chez des chiens de petite taille, l'influence de la saignée peut masquer

l'action du Neptal sur la composition du sang ; si l'on tient compte de l'ordre de grandeur des modifications que, seule, la saignée peut, dans chaque cas, déterminer, on retrouve alors le plus souvent que l'injection produit des variations de même sens que celles observées sur de gros chiens.

En définitive, l'injection intramusculaire de Neptal semble produire régulièrement une concentration du sang, moins nette 5 heures après l'injection ; cette concentration se manifeste inégalement suivant les éléments considérés. La diminution de l'eau est faible, mais régulière ; elle a lieu déjà une demi-heure après l'injection ; cette diminution précoce de l'hydrémie fut observée par CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE après l'injection de Neptal, par MARX et STORCH DE GRAZIA après action du Salyrgan, puis par BOUYOUCOS [a], alors que HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL signalent une hyperhydrémie assez régulière causée par divers mercuriels organiques. L'augmentation des protides du sérum est assez marquée, mais s'affaiblit par la suite. Cette hyperprotidémie confirme les résultats obtenus par MUHLING, par NONNENBRUCH [a] et par DURON. Les lipides ont très nettement augmenté, 40 à 60 minutes après l'injection (jusqu'à 15 % chez des animaux où la saignée intervient en sens inverse). Le taux du cholestérol augmente sous l'influence du Neptal ; une hypercholestérolémie nette fut également signalée par ACHARD, VERNE, BARIETY et HADJIGEORGES [b] à côté de leur étude de l'action du Neptal sur les graisses du rein chez le chien ; au contraire, DURON observe de l'hypocholestérolémie. Nous ne trouvons aucune variation intéressante du glucose et de l'urée, ce qui, pour cette dernière substance, est en accord avec les résultats de HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL et de CRAWFORD et MAC INTOSH, tandis que CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE observent une augmentation et PUJOL une

diminution du taux de l'urée sanguine. L'acide urique semble augmenté, alors qu'une diminution de sa teneur dans le sérum est signalée par CHABANIER et ses collaborateurs. Le taux du sodium n'a pas sensiblement varié. En ce qui concerne le calcium, nos résultats montrent une diminution sensible de son taux dans le sérum ; NOGUCHI observe également une hypocalcémie après injection de Novasurol à l'homme. Le phosphore acido-soluble a une teneur sensiblement plus élevée dans le sérum prélevé après l'injection (jusqu'à 30 % 1 heure après).

La viscosité paraît être légèrement augmentée, ce qui confirme les résultats de NEUCHLOSS. Le degré d'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum subit une augmentation nette, fait en contradiction avec l'opinion émise par BLEYER ; l'aptitude à l'hydratation semble demeurer longtemps supérieure à la normale. Dans toutes nos expériences, la réserve alcaline diminue très sensiblement, comme l'a observé CERUTI pendant la diurèse au Novasurol. Enfin, la tension superficielle est plus élevée après l'injection de Neptal. En ce qui concerne la sédimentation, WINTERNITZ signale un ralentissement causé par le Novasurol ; nous l'avons également observé pour le Neptal dans quelques cas, mais, dans d'autres, son injection détermine une accélération marquée de la vitesse de sédimentation.

C. — CONCLUSIONS

La comparaison des résultats obtenus dans l'étude de l'influence du Neptal montre que les variations qu'il détermine dans la composition du sang, sont très différentes, suivant que l'administration est réalisée par voie intraveineuse ou intramusculaire. La voie intramusculaire étant celle adoptée en clinique, les résultats obtenus lors de l'administration du Neptal au chien, par cette voie, nous paraissent devoir mieux correspondre à la réalité de son action habituelle.

D'une façon générale, les travaux effectués sur le Neptal et sur divers mercuriels organiques ont montré que ces dérivés provoquaient une hydrémie et une chlorémie préalables à la diurèse, et qu'il se produisait une désimbibition importante des colloïdes des tissus et une désimbibition moins marquée des colloïdes du plasma. Les expériences que nous avons effectuées montrent qu'injecté par voie intramusculaire, le Neptal provoque une concentration du sang qui se manifeste précocement et se prolonge un certain temps (hypohydrémie, hyperprotidémie, hyperlipémie). Quant à la chlorémie, elle ne semble pas suivre une courbe régulière, comme l'ont d'ailleurs constaté KAYSER puis Bouyoucos [a]. En ce qui concerne l'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum, elle paraît suivre une augmentation nette et prolongée, ce dernier résultat étant contradictoire avec ceux exposés par différents auteurs.

Les mêmes remarques que nous avons faites au sujet de la Théobromine peuvent s'appliquer à l'étude effectuée sur le Neptal ; nous n'avons utilisé que des animaux normaux.

sans examiner l'influence du Neptal sur des chiens atteints de néphrites d'origine diverse.

*
* *

Il nous paraît intéressant d'ajouter qu'il est possible de rapprocher l'action extra-rénale de la Théobromine administrée par voie buccale de celle du Neptal administré par voie intramusculaire. Une comparaison analogue a été faite en ce qui concerne la Théobromine et le Neptal, administrés, l'une par voie buccale, l'autre par voie intramusculaire, par ACHARD, VERNE, BARIETY et HADJIGEORGES [a] [b], qui signalent que ces deux diurétiques ont une action semblable sur les graisses du rein chez le chien. D'autre part, YAMAGUSHI rapproche l'influence de la Théocine et du Novasurol sur l'état physico-chimique des tissus et du sang.

Conclusions générales

Les expériences que nous avons effectuées dans le but d'examiner les modifications susceptibles de se produire dans la composition du sang sous l'influence des deux diurétiques, Théobromine et Neptal, ont consisté à déterminer les variations quantitatives, soit des éléments organiques du sang (protides, lipides, cholestérol, glucose, urée, acide urique, créatinine, hémoglobine), soit de ses éléments inorganiques (eau, chlore, phosphore, potassium, sodium, calcium), soit de certaines constantes physico-chimiques (viscosité, aptitude à l'hydratation, réserve alcaline).

Les résultats obtenus permettent de formuler les conclusions suivantes concernant la saignée, l'administration de Théobromine et de Neptal.

1°) SAIGNÉE.

Dès *saignées*, même de faible importance, provoquent chez des chiens de poids ne dépassant pas 10 kg. des modifications nettes de la composition du sang : il se produit une dilution du sang (augmentation de l'hydrémie, diminution des protides) s'accroissant avec l'importance de la saignée, et un affaiblissement marqué du degré d'aptitude des colloïdes du sérum à l'hydratation ; il y a, au contraire, une légère augmentation de la chlorémie et de la natrémie, tandis

que le phosphore acido-soluble et le calcium sont pratiquement inchangés. Des saignées plus importantes sont, de plus, accompagnées d'une diminution de la réserve alcaline.

2°) THÉOBROMINE.

a) *Administrée chroniquement par la voie buccale* pendant un certain temps, la *Théobromine* amène une concentration du sang (augmentation du taux des protides, du chlore du sérum, diminution de l'hydrémie) accompagnée d'une augmentation de l'aptitude des protides à s'hydrater.

b) D'autre part, administrée en solution dans le carbonate de sodium par *injection intraveineuse*, la *Théobromine* provoque des variations de la composition du sang qui sont analogues à celles qu'entraîne le carbonate de sodium injecté seul : dilution du sang, diminution inégale des protides, des lipides, du cholestérol, du chlore, augmentation de la réserve alcaline, diminution de l'aptitude du sérum à l'hydratation.

c) Enfin, injectée par la *voie intraveineuse* en solution dans le salicylate de sodium, la *Théobromine* paraît diminuer la teneur du sérum en protides et en lipides ; les autres modifications obtenues (dilution du sérum, diminution du degré d'aptitude des particules colloïdales à l'hydratation) semblent plutôt être dues au salicylate de sodium.

d) Ainsi, la *Théobromine* administrée par deux voies différentes n'a pas la même influence sur la composition du sang. Nous pensons que les résultats obtenus par administration de la *Théobromine* par la voie buccale sont les plus intéressants, puisque c'est ce mode d'introduction dans l'organisme qui est utilisé en clinique.

e) En résumé, il semblait ressortir des travaux les plus

récents que la *Théobromine* est susceptible de provoquer la diurèse, en dehors de son action rénale, par une action extrarénale qui se manifeste par une hydrémie et une chlorémie préalables à la diurèse et accompagnées d'une désimbibition des colloïdes du sérum. Les résultats de nos expériences effectuées sur des chiens normaux sont, sur certains points, en contradiction avec ces données ; en effet, ils montrent qu'après administration de la Théobromine par la *voie buccale*, il se produit une concentration du sang (diminution de l'hydrémie, hyperprotidémie), en même temps qu'une augmentation de l'aptitude des protides à l'hydratation.

3°) NEPTAL.

a) Le *Neptal* injecté par la *voie intramusculaire* produit des modifications importantes de la composition du sang qui se manifestent une demi-heure après l'injection et se prolongent un certain temps. Ces modifications sont une diminution faible mais régulière de l'hydrémie, une augmentation des protides et surtout des lipides, notamment du cholestérol du sérum, et une augmentation de l'aptitude à l'hydratation des particules colloïdales du sérum ; le glucose, l'urée, le sodium ne varient pas sensiblement ; le phosphore acido-soluble s'élève.

b) Injecté par la *voie intraveineuse* à dose élevée et toxique, le *Neptal* entraîne des modifications du sang qui se manifestent par une concentration du sang, par des variations irrégulières des protides et des lipides et par une diminution des électrolytes.

c) Injecté par la *voie intraveineuse* à faible dose, le *Neptal* provoque principalement une diminution des protides du sérum ainsi qu'une diminution sensible du degré d'aptitude

des particules colloïdales à l'hydratation. Les autres éléments (eau, chlore, sodium) ne paraissent pas subir de changements appréciables de concentration.

d) Les résultats obtenus dans les deux catégories d'essais exposés dans les paragraphes précédents nous montrent que le *Neptal* ne produit pas les mêmes variations suivant qu'il est injecté par la voie intramusculaire ou intraveineuse. La voie intramusculaire étant celle utilisée en clinique, les variations observées dans les cas où cette voie d'introduction est utilisée chez l'animal nous paraissent les plus intéressantes à retenir.

e) En résumé, les travaux exécutés sur le *Neptal* permettaient d'admettre que ce dérivé organo-mercuriel provoque indéniablement la diurèse par une action extrarénale (indépendamment de son action rénale), qui se manifeste par une hyperhydrémie et une hyperchlorémie ; il se produirait simultanément une désimbibition très importante des colloïdes des tissus et une désimbibition moins marquée des colloïdes du plasma. Les expériences que nous avons effectuées sur des chiens normaux en administrant le *Neptal* par la voie *intramusculaire* tendent à prouver qu'il se produit une concentration du sang (hypohydrémie, hyperprotidémie, hyperlipémie) et une augmentation de l'aptitude des protides à l'hydratation.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
GORIS.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
Paul GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ACHARD (Ch.) et BOUTARIC (A.). — Sur quelques propriétés physiques du sérum sanguin dans la néphrose lipoidique. *C. R. Acad. Sc.*, **192**, 1931, 1611.
- ACHARD (Ch.), BOUTARIC (A.) et LEVY (Jeanne). — Recherches sur les variations thermiques de la viscosité du sérum sanguin dans les affections rénales et dans divers cas d'épanchements pleuraux. *Bull. Acad. Med.*, **107**, 1932, n° 7.
- ACHARD (Ch.), LEVY (Jeanne) et GUTMAN. — Sur la microsedimentation des globules sanguins. *Le Sang* **7**, 1933, 567.
- ACHARD (Ch.), VERNE, BARIETY, HADJIGEORGES. — a) Action de la Théobromine sur les graisses du rein chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, 1933, 155.
- ACHARD (Ch.), VERNE, BARIETY, HADJIGEORGES. — b) Action du Neptal sur l'équilibre lipidique et les graisses du rein chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1934, 6.
- ASHER (L.). — Die Electrolytaustausch zwischen Gewebe und Blut unter dem Einflusse der spezifischen Diuretica, ein Beitrag zur Lehre von der Diurese. *Bioch. Zeits.*, **226**, 1930, 441.
- AUSON (M. L.) et MIRSKY (A. E.). — The effect of Denaturation on viscosity of Proteins systems. *Journ. Gen. Physiol.*, **15**, 1932, 341.
- BARCROFT (J.). — Zur Lehre vom Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen. Die Nieren. *Ergebn. d. Physiol.*, **7**, 1908, 744.

- BARCROFT (J.) et STRAUB (H.). — The secretion of Urine. *Journ. Physiol.*, **41**, 1910, 145.
- BAUER (J.) et ASCHNER (B.). — Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Gerveben. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, **138**, 1922, 270.
- BLEYER (L.). — Erfahrungen über die Novasuroidiurese. *Klin. Woch.*, **1**, 1922, 1940.
- BOHN (H.). — a) Fortgesetzte Studien über Novasurol, seine Wirkung bei verschiedenen Lebensaltern und bei Diabetiken, sowie sein etwaiger Einfluss auf Ionenverschiebungen im Organismus. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, **143**, 1923, 225.
- BOHN (H.). — b) Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung des Novasurols. *Zeits. f. ges. exper. Med.*, **31**, 1923, 303.
- BOUYOUCOS (B.). — a) La chlorurie, l'hydrurie, la chlorémie et l'hydrémie au cours de la diurèse par les sels mercuriels organiques. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1934, 1170.
- BOUYOUCOS (B.). — b) Influence du Neptal sur l'imbibition du muscle gastro-cnémien de grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1934, 1175.
- BRINGS (L.) et MOLITOR (H.). — Über die Beziehungen zwischen onkometrisch verzeichneten Grössenänderungen der Niere und Diurese. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **119**, 1931, 710.
- BRÜHL (H.). — Untersuchungen zur Membran-und Eiweisswirkung des Coffeins. *Bioch. Zeits.*, **207**, 1929, 291.
- BUCHLER (H. W.). — Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise der Diuretica. *Bioch. Zeits.*, **234**, 1931, 441.
- CAMPANI et LEOPARDI. — Viskosity of the blood and the uses of alkalies. *Folia clin.*, **100**, 1913, 491.
- CERUTI (G.). — Modificazioni dell'equilibrio acido-basico del plasma et delle orine nella diuresi da Novasurol. *Minerva. Med.*, **2**, 1931, 227.
- CHABANIER (H.), LEBERT (M.) et LUMIÈRE (F.). — Analyse physiologique de l'action du 440 B (Neptal). *Journ. Urologie*, **25**, 1928, 23.

- CHEYMOL et QUINQUAUD. — Sur la calcémie de chiens soumis à des hémorragies répétées et mortelles. *Le sang*, **6**, 1932, 1004.
- CHEVALIER (A.) et TRABOUZER (L.). — Sur une modification physico-chimique des protéines du sérum au cours de l'hémorragie. *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1931, 1129.
- CRAWFORD (J. H.) et MC INTOSH (J. F.). — Observations on the Use of Novasurol in Edema due to Heart Failure. *Journ. Clin. Invest.*, **1**, 1925, 333.
- CURTIS (G. M.). — Die Wirkungsweise der spezifischen Diuretica. *Klin. Woch.*, **4**, 1925, 824. — Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Die Wirkungsweise der spezifischen Diuretica nebst Beiträgen zur Lehre von der Harnabsonderung. *Bioch. Zeits.*, **163**, 1925, 109. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise der spezifischen Diuretica. Die Blockierung der normalen Reaktion durch die intraperitoneale Injektion von destilliertem Wasser. *Ebenda*, **186**, 1927, 95. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise der spezifischen Diuretica. Die Blockierung der normalen Reaktion bei Kaninchen mit entnervten Nieren. *Ebenda*, **186**, 1927, 112.
- CUSHNY (A. R.). — The secretion of urine. Longmans and Co. Ltd., London, 1926, 2nd ed.
- CUSHNY (A. R.) et LAMBIE (C. G.). — The action of diuretics. *Journ. Physiol.*, **4**, 1921, 276.
- DREYER (N. B.) et VERNEY (E. B.). — The relative Importance of the Factors Concerned in the formation of the Urine. *Journ. Physiol.*, **57**, 1923, 451.
- DURON (R.). — Des facteurs extraréniaux de la diurèse par les sels de mercure. *Thèse Med. Paris*, 1929.
- ELLINGER. — Die Bedeutung des Quellungsdrucks der Serum-Eiweisskörper für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und für die Harnabsonderung. *Münch. med. Woch.*, **67**, 1920, 1399.

- ELLINGER (A.), HEYMANN (P.) et KLEIN (G.). — Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus, Quellungsdruck der Eiweisskörper und Diurese. Zur Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **91**, 1921, 1.
- ELLINGER (A.) et NEUSCHLOSS (S. M.). — Vergleichende Untersuchungen über Viscosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum. *Bioch. Zeits.*, **127**, 1922, 241.
- FALUDI (F.). — Über die Coffeindiurese. *Zeits. f. ges. exp. Med.*, **62**, 1928, 242.
- FLEURY (P.) et MARQUE (J.). — a) Technique pour le dosage du sucre sanguin par la méthode de Baudouin et Lewin. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, **10**, 1929, 364.
- FLEURY (P.) et MARQUE (J.). — b) Le dosage du fer sanguin par molybdomanganométrie. Nouvelle technique. *Bull. Soc. chim. biol.*, **11**, 1929, 1123.
- FLEURY (P.). — Fiches techniques de chimie biologique. 1933, Edition Vega, Paris.
- FRÖLICH (A.) et ZAK (E.). — Permeabilitätsstudien am durch Theophyllin beeinflussten Laewen, Trendelenburgschen Präparat. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **141**, 1929, 351. — Der Ablauf von Vergiftungen am mit Theophyllin vorbehandelten Tieren. *Ebenda*, **143**, 1929, 310.
- GAISBÖCH. — Über den Einfluss von Diureticis der Purinreihe auf die Gefäss-permeabilität. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **66**, 1911, 387.
- GIRAUD, COSTA et VIDAL. — Albumines totales du sérum et équilibre circulatoire. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 379.
- GREMELS (H.). — a) Zur Pharmakologie der Diurese. *Klin. Woch.*, **7**, 1928, 1791.
- GREMELS (H.). — b) Über die Wirkung einiger Diuretika am Starlingschen Herz-Lungen-Nierenpräparat. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **130**, 1928, 61.

- GREMELS (H.). — c) Über den Einfluss von Diureticis auf den Sauerstoffverbrauch am Starlingschen Nierenpräparat. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **140**, 1929, 205.
- GOTTLIEB (R.) et MAGNUS (R.). — Ueber Diurese. IV. Mitt. Ueber die Beziehungen der Nierencirculation zur Diurese. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **45**, 1901, 223.
- GOVAERTS (P.). — L'action diurétique du Novasurol est-elle d'origine rénale ou tissulaire? *Arch. int. Pharm. et Ther.*, **36**, 1929, 99.
- GRUNWALD. — Breitage zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. *Arch. exp. Path. Pharm.*, **60**, 1909, 360.
- GUILLAUMIN (Ch. O.). — Calcium et calcémie chez l'homme. *Bull. Soc. chim. biol.*, **14**, 1932, 85.
- HALDANE (J. B. S.). — Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. *Journ. of Physiol.*, **55**, 1921, 55.
- HANSEN, FOSDIK et DRAGSTEDT. — Blood chloride changes in relation to diuresis in dogs. *Proc. Soc. exp. biol. med.*, **28**, 1930, 120.
- HARTWICH (A.). — Einfluss pharmakologisch wirksamer Substanzen auf die isolierte Froschniere. II. Mitt. Diuretika und andere Substanzen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **111**, 1926, 206.
- HATZIEGANU, GAVRILA et BORBIL. — Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et les éliminations urinaires. *C. R. Soc. Biol.*, **2**, 1928, 1813.
- HAYMAN (J.) et SCHMIDT (C.). — The Gaseous Metabolism of the dog's Kidney. *Am. Journ. Physiol.*, **83**, 1928, 502.
- HERMANN (G.), SCHWAB, STONE et MARR. — On the advantage of alternating the vegetable and metallic diuretics in the Treatment of Oedema of congestive Heart failure. *Journ. Lab. Clin. Med.*, **18**, 1933, 902.
- HEYMANN (P.). — Einige Bemerkungen zu Diuresefragen. *Münch. med. Woch.*, **72**, 1925, 435.
- JOCHIMS (J.). — Über die Veränderungen der Viskosität von normalen und pathologischen Blutplasmas mit der Temperatur. *Pflüger's Arch.*, **72**, 1931, 727.

- KAYSER (F.). — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels et de l'hydroxymercuripropanol amide de l'acide ortho-acétyloxybenzoïque (Neptal). *Thèse Pharmacie Paris*, 1931.
- KEITH (N.) et WHELAN (M.). — The effect of Novasurol on the composition of blood and urine. *Amer. Journ. of Physiol.*, **72**, 1925, 195.
- KERR. — Studies on the inorganic composition of blood. I. The effect of hemorrhage on the inorganic composition of serum and corpuscles. *Journ. of Biol. Chem.*, **67**, 1926, 689.
- KIMURA. — Uber Theophyllinwirkung auf Blut, Gewebe-und Hautblasenflussigkeit. *Okayama-Igakkai-Zasshi*, **42**, 328. (in *Ber. ges. Physiol.*, **56**, 1930, 827).
- LAFFONT. — Contribution à l'étude de la diurèse mercurielle par le Neptal en médecine vétérinaire. *Thèse vétér. Toulouse*, 1930.
- LAUDAT (R.). — Méthode d'analyse permettant d'établir la formule azotée du sérum sanguin. III. Acide urique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **9**, 1927, 143. — IV. Créatinine préformée et créatine. *Ebenda*, **9**, 1927, 145.
- LAUFBERGER (W.). — Uber Austauschvorgänge zwischen dem Blute und den Geweben unter dem Einfluss des Diuretika der Purinreihe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **99**, 1923, 79.
- LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROM. — Analyse de l'action du 440 B (Neptal). *Presse med.*, **12**, 1928, 184.
- LEVY (M. M.). — Note sur le dosage du chlore dans le sérum sanguin et les globules rouges. *Bull. Soc. Ch. biol.*, **11**, 1929, 633.
- LÖEWI (O.), FLETCHER (W.) et HENDERSON (V.). — Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunction. III. Mitt. Über den Mechanismus der Coffeindiurese. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **53**, 1905, 15.
- MARX et STORCH DE GRAZIA. — Untersuchungen zur Wirkung des Salmiak auf die Diurese. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **172**, 1933, 525.

- MELVILLE (K.) et STEHLE (R.). — Mercury Diuresis. *Journ. Pharm. and Therap.*, **34**, 1928, 209.
- MEYER (P.). — a) Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. II. Die Salyrgandiurese. *Zeits. f. Klin. Med.*, **116**, 1931, 174.
- MEYER (P.). — b) Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. III. Euphyllindiurese. *Zeits. f. Klin. Med.*, **116**, 1931, 687.
- MIWA (M.) et TAMURA (K.). — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. *Mitt. d. Med. Fak. d. Univ. zu Tokyo*, **23**, 1920, 349.
- MOLITOR (H.) et PICK (E.). — a) Über zentrale Regulation des Wasserwechsels. IV. Die Aufhebung der diuretischen Coffein- und Theobrominwirkung durch Zwischenhirnnarkose. *Bioch. Zeits.*, **186**, 1927, 130.
- MOLITOR (H.) et PICK (E.). — b) Ueber die Wirkung der Gewebsdiuretika. *Wien. Klin. Woch.*, **35**, 1922, 389.
- MÖLLER. — Experimentelle Untersuchungen über die Pharmakologie des Salyrgans. I. Mitt. Untersuchungen über die Salyrgandiurese bei Kaninchen. *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, **148**, 1930, 56.
- MÜHLING (A.). — Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber. Ausgeführt mit dem organischen Quecksilberpräparat Novasurol. *München. Med. Woch.*, **68**, 1921, 1447.
- MULINOS. — Hemorrhage hyperglycemia. *Amer. Journ. of Physiol.*, **86**, 1928, 70.
- NAKAO (H.). — Vergleich der Wirkungsweise des spezifischen Diuretika bei normalen und dyspnoischen Tieren. *Bioch. Zeits.*, **173**, 1926, 41. — Fortgesetzte Untersuchungen zur Lehre von der Harnabsonderung. Die Wirkung der spezifischen Diuretika dem Einflusse des vegetativen Nervensystems. *Bioch. Zeits.*, **178**, 1926, 342.
- NEUSCHLOSS. — Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Diuretika. *Zeits. f. ges. exp. Med.*, **41**, 1924, 664.

- NOGUCHI (I.). — Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Novasurolwirkung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **111**, 1926, 295.
- NONNENBRUCH. — a) Untersuchungen über die Blutkonzentration. 2 Mitt. Über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Geweben und Blut. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **91**, 1921, 332.
- NONNENBRUCH. — b) Ueber die Wirkung des Novasurols auf und Diurese. *München. med. Woch.*, **68**, 1921, 1282.
- NONNENBRUCH. — c) Ueber Beziehungen der Gewebe zur Diurese und über die Bedeutung der Gewebe als Depots. *Dtsch. med. Woch.*, **48**, 1922, 183.
- OEHME (C.). — Die Abhängigkeit des Wasser-Salzbestandes des Körpers vom Säure Basenhaushalt und vom physiologischen Ionenungleichgewicht. *Klin. Woch.*, **2**, 1923, 1410.
- PACU (M. M.). — *Thèse Université, Pharmacie*. Paris, 1932.
- PHILIPS (C.) et BRADFORD (J.). — On the Action of certain Drugs on the circulation and secretion of the Kidney. *Journ. Physiol.*, **8**, 1887, 117.
- PREOBACHENSKY (A. M.). — Über des Mechanismus der Purindiurese bei Hunden und über ihren Zusammenhang mit dem Wasser- und Salzumsatz. *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, **132**, 1928, 330.
- PUJOL. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'action diurétique du 440 B. *Presse med.*, **96**, 1927, 1466.
- RAAB (W.). — Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes (eine Einwirkung von Pituitrin, Salyrgan und Harnstoff). *München. Med. Woch.*, **75**, 1928, 2207.
- RAULSTON (B. O.). — Fortgesetzte Untersuchungen zur Lehre von der Harnabsonderung. Die Wirkungen der speziellen Diuretica im allergischen Zustand. *Bioch. Zeits.*, **184**, 1927, 31.
- SAXL (P.) et HEILIG (R.). — a) Ueber die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wien. Woch.*, **33**, 1920, 943.

- SAXL et HEILIG. — b) Ueber die Novasuroidiurese. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, **3**, 1921, 141.
- SAXL (P.) et HEILIG (R.). — c) Ueber die Novasuroidiurese. *Zeits. f. ges. exp. Med.*, **38**, 1923, 94.
- SCHMIDT (R.). — Ueber Diureseversuche an überlebenden Froschnieren. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **95**, 1922, 267.
- SCHMITZ (H.). — a) Studies on the action of diuretics. I. The effect of Euphyllin and Salyrgan upon glomerular filtration and tubular reabsorption. *Journ. of clin. Invest.*, **11**, 1932, 1075.
- SCHMITZ (H.). — b) Studies on the action of Diuretics. II. The effect of Salyrgan upon the water content of the plasma as measured by the refractive index. *Journ. of clin. Invest.*, **11**, 1933, 741.
- SCHULTZ (O.). — Über die Bedeutung des Zustandes der Blutkolloide für die Diurese und die Wasser-verteilung im Organismus. *Zeits. f. ges. exp. Med.*, **31**, 1923, 221.
- SENGA (H.). — A comparative study of Hyperglycemia caused by Caffein, Theobromin and Theocin. *Journ. of Orient. Med.*, **2**, 1924, 109.
- SEREBRUSKI (J.) et VOLLMER (H.). — Zur diuretischen Wirkung der Purinkörper im Säuglingsalter. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **106**, 1925, 306.
- SPIRO (P.). — Über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **84**, 1919, 123.
- STRUMZA et RUBINSTEIN. — La réserve alcaline et le chlore sanguin dans l'anémie prolongée expérimentale du chien. *Le sang* 1934.
- SUGIMOTO (N.). — Experimentelle Untersuchungen über die Diuretinhyperglykämie. *Okayama-Igakkaï-Zasshi*, **39**, 5, 719. (in *Ber. ges. Physiol.*, **47**, 1929, 838).
- SZELOECZEY (J.). — Über die Wirkung des Coffeins auf das Wasserbindungsvermögen der Kolloide. *Magyar Orvosi. Arch.*, **28**, 1927, 626. (in *Ber. ges. Physiol.*, **44**, 1928, 331).

- TAKAHASHI. — Das Wesen der Queksilberdiurese. *Tokoku Journ. of exp. Med.*, **9**, 1927, 478.
- VEIL (W. H.) et SPIRO (P.). — Ueber das Wesen der Theocinwirkung. *München. Med. Woch.*, **65**, 1918, 1119.
- VIETH et LEUBE. — Über die diuretische Wirkung einiger Derivate des Theobromins. *Bioch. Zeits.*, **163**, 1925, 13.
- VON SCHROEDER. — a) Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **22**, 1887, 39.
- VON SCHROEDER. — b) Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. *Arch. f. Path. u. Pharm.*, **24**, 1888, 85.
- WOHLENBERG (W.). — Über die Harnbildung in der Froschniere. XII. Mitteilung: Untersuchungen über den Mechanismus der Purinkörperdiurese. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **218**, 1927, 443.
- WALLACE et PELLINI. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **14**, 1917, 136.
- WINTERNITZ (L.). — Novasurol-studien. *Klin. Woch.*, **7**, 1928, 402.
- YAMAGUSHI. — Studien über Flüssigkeitsaustausch. IV. Einfluss von einigen Diuretika auf den intermediären Flüssigkeitsaustausch bei nierengesunden und-kranken Hunden. *Tokoku Journ. of exp. Med.*, **9**, 1927, 501.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER : <i>Mécanisme d'action des diurétiques puriques et mercuriels</i>	13
CHAPITRE II : <i>Techniques physiologiques, chimiques et physico-chimiques</i>	21
A. Techniques physiologiques	22
B. Techniques physico-chimiques	27
CHAPITRE III : <i>Influence de saignées de faible importance sur la composition du sang</i>	43
CHAPITRE IV. <i>Etude de l'influence de la Théobromine sur la composition du sang</i>	51
A. Administration de la Théobromine par voie buccale	51

B. Administration de la Théobromine par voie intraveineuse	58
I. Influence de l'injection intraveineuse de carbonate de sodium sur la composition du sang	59
II. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Théobromine en solution dans le carbonate de sodium	64
III. Influence de l'injection intraveineuse de salicylate de sodium sur la composition du sang	66
IV. Influence de l'injection intraveineuse de Théobromine en solution dans le salicylate de sodium	70
C. Conclusions	79

CHAPITRE V : *Etude de l'influence du Neptal sur la composition du sang*

81

A. Administration de Neptal par voie intraveineuse	82
I. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Neptal à doses toxiques	82
II. Influence sur la composition du sang de l'injection intraveineuse de Neptal à doses non toxiques	86

B. Administration de Neptal par voie intra- musculaire	91
C. Conclusions	105
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	107
BIBLIOGRAPHIE	111

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
